ISSN 2541-8866

ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Выпуск №2 - 2023

ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
Научно-практический рецензируемый журнал № 2, 2023

ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
Научно-практический рецензируемый журнал

Журнал зарегистрирован Управлением Роскомнадзора по Челябинской области Федеральной службы по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия. Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №ТУ74-00953 от 20 мая 2013г.
Журнал входит в Перечень научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России

Адрес редакции: 454048, г. Челябинск, ул. Яблочкина, 24

Редакция и издательство журнала:
«ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ»
тел.: 8 (351) 232-00-13
E-mail: sumed74@mail.ru
www.sumj.ru

При информационной поддержке:
Министерства здравоохранения Челябинской области
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Издательство:
Журнал отпечатан с оригинал-макетов в типографии Южно-Уральского Государственногогуманитарно-педагогического университета, 454080, г. Челябинск, пр. Ленина, 69

Номер подписан в печать 05.06.2023 г. Фактически 05.06.2023 г. Дата выхода 05.06.2023 г
Распространяется бесплатно. Подписной индекс: П5518.

Перепечатка материалов допускается только с письменного разрешения редакционного совета

16+
Тираж: 500 экземпляров
Выходит не менее 2 раз в год

Главный редактор:
Летяева О.И., д.м.н., доцент (Челябинск)
Заместитель главного редактора
Аклеев А.А., д.м.н.

Редакционный совет:
Долгушин И.И., д.м.н., профессор, академик РАН (Челябинск)
Зиганшин О.Р., д.м.н., профессор (Челябинск)
Москвичева М.Г., д.м.н., профессор (Челябинск)
Телешева Л.Ф., д.м.н., профессор (Челябинск)
Осиков М.В., д.м.н., профессор (Челябинск)

Члены редакционной коллегии:
Абрамовских О.С., д.м.н., доцент (Челябинск)
Арифов С.С., д.м.н, профессор(Узбекистан)
Балтабаев М.К., д.м.н., профессор (Киргизия)
Важенин А.В., д.м.н., профессор, академик РАН (Челябинск)
Васильев Ю.С., д.м.н. (Челябинск)
Гизингер О.А., д.б.н., професор (Москва)
Долгушина В.Ф., д.м.н., профессор (Челябинск)
Евстигнеева Н.П., д.м.н. (Екатеринбург)
Казачков Е.Л., д.м.н., профессор (Челябинск)
Кохан М.М., д.м.н., профессор (Екатеринбург)
Латюшина Л.С., д.м.н., доцент (Челябинск)
Малова И.О., д.м.н., профессор (Иркутск)
Молочков В.А., д.м.н., профессор (Москва)
Охлопков В.А., д.м.н., профессор (Москва)
Привалов А.В., д.м.н., профессор (Челябинск)
Сергеева И.Г. д.м.н., профессор (Новосибирск)
Симбирцев А.С., д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Санкт-Петербург)
Хисматуллина З.Р., д.м.н., профессор (Уфа)
Шишкова Ю.С., д.м.н., доцент (Челябинск)
Шаназаров Н.А., д.м.н., доцент (Челябинск)
Шперлинг Н.В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
Юцковская Я.А., д.м.н., профессор (Москва)

Технические редакторы:
Семенова Н.В.
ФранцеваО.В.
Сиразетдинов А.

SOUTH URAL MEDICAL JOURNAL
Scientific and practical journal № 2, 2023

SOUTH URAL MEDICAL JOURNAL
Scientific and practical peer-reviewed journal

The journal is registered by the Department of Roskomnadzor for the Chelyabinsk Region of the Federal Service for Supervision of Compliance with Legislation in the Field of Mass Communications and Protection of Cultural Heritage. Certificate of registration of the mass media PI no. TU74-00953 dated May 20, 2013.
The journal is on the List of the leading peer-reviewed scientific journals and editions recommended by the State Commission for Academic Degrees and TitlesRussian Ministry of Education and Science

Editorial address: 454048, Chelyabinsk, street Yablochkina, 24

Editorial board:
"THE SOUTH URAL MEDICAL JOURNAL"
tel: 8 (351) 232-00-13
E-mail: sumed74@mail.ru
www.sumj.ru

With the information support:
The Ministry of health of the Chelyabinsk region
Of the "South Ural state medical University"

Publisher:
The magazine printed the original layouts inSouth Ural State Humanitarian and Pedagogical University, 69 Lenin Ave., Chelyabinsk, 454080
The number is signed to the press05.06.2023 r. In fact 05.06.2023 r. Release date 05.06.2023 r
Distributed free of charge. Subscription index: П5518.

The reprint of materials is allowed only with the written permission of the editorial Board

16+

Circulation: 500 copies
Published at least 2 times a yea r

Editor in chief:
Letyaeva O. I., MD, associate Professor (Chelyabinsk)
Deputy editor in chief:
Akleev A.A.

Editorial Board:
DolgushinI.I., MD, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences (Chelyabinsk)
Ziganshin O. R., MD, Professor (Chelyabinsk)
Moskvicheva M. G., MD, Professor (Chelyabinsk)
Telesheva L. F., MD, Professor (Chelyabinsk)
Osikov M. V., MD, Professor (Chelyabinsk)

Members of the editorial Board:
Abramovskih O. S., MD, associate Professor (Chelyabinsk)
Arifov S. S., MD, Professor (Uzbekistan)
Baltabayev M. K., MD, Professor (Kyrgyzstan)
Vazhenin A.V., MD, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences (Chelyabinsk)
Vasiliev Y.S., MD (Chelyabinsk)
Gizinger O. A., Sc. D., associate Professor (Moscow)
Dolgushina V. F., MD, Professor (Chelyabinsk)
Evstigneeva N. P., MD (Yekaterinburg)
Kazachkov E. L., MD, Professor (Chelyabinsk)
Kokhan M. M., MD, Professor (Ekaterinburg)
Latushina L. S., MD, associate Professor (Chelyabinsk)
Malova I. O., doctor of medical Sciences, Professor (Irkutsk)
Molochkov V. A., MD, Professor (Moscow)
Okhlopkov V. A., MD, Professor (Moscow))
Privalov A. V., MD, Professor (Chelyabinsk)
Sergeeva I.G. MD,Professor (Novosibirsk)
Simbirtsev A. S., MD, Professor, corresponding member of RAS (Saint Petersburg)
Khismatullina Z. R., MD, Professor (Ufa)Shishkova Y. S., MD, associate Professor (Chelyabinsk)
Shanazarov N. A., MD, associate Professor (Chelyabinsk) Sperling N. V., MD, Professor (Saint Petersburg)
Yutskovskaya J. A., MD, Professor (Moscow)

Technical editors:
Semenova N.V.
FrantsevaO. V.
Sirazetdinov A.

Содержание

Глушкова М.В., Сидоренко О.А., Ходаченко И.Ю.
Приобретенные гиперпигментации кожи (литературный обзор) ---------- 4

Пономарева М.В., Левчик Н.К., Зильберберг Н.В.
Хемокины как потенциальные биологические маркеры для оценки патологического процесса, активности заболевания и контроля эффективности терапии при сифилитической инфекции ---------- 21

Жукова О.В., Касихина Е.И., Окенаева А.К., Кочетков М.А., Бузина К.И., Острецова М.Н.[2]
Клинические особенности мастоцитомы кожи у детей из Кыргызстана ---------- 36

Гурбо О.П., Фролова О.И., Матусевич С.Л.
Оценка качества жизни и уровня депрессии у больных вульгарным псориазом до и после коррекции микробиоты кишечника препаратами аутомикрофлоры ---------- 46

Сафронов О.В.
Иммуноморфологическая оценка эффективности программы ускоренного выздоровления больных при малоинвазивном хирургическом лечении внутриматочной патологии ---------- 53

Карамова А.А., Уджуху В.Ю., Кукало С.В.
К вопросу эффективности и целесообразности применения холодной атмосферной плазмы у больных акне ---------- 67

УДК:616.5-003.829.8

Для ссылки: Глушкова М.В. Приобретенные гиперпигментации кожи (литературный обзор) /Глушкова М.В., Сидоренко О.А., Ходаченко И.Ю. // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2023. – № 2 . – с. 4-20.

ПРИОБРЕТЕННЫЕ ГИПЕРПИГМЕНТАЦИИ КОЖИ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Глушкова М.В., Сидоренко О.А., Ходаченко И.Ю.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Кафедра кожных и венерических болезней

ACQUIRED SKIN`S HYPERPIMENTATIONS (LITERATURE REVIEW)

Glushkova M.V., Sidorenko O.A., Hodachenko I.U.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Rostov`s State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 344022, Rostov-on-Don, Russian Federation

Department of Skin and Venereal Diseases

РЕЗЮМЕ

В данной работе представлен обзор литературы по приобретенным гиперпигментациям кожи и отдельной ее форме – мелазме. Приобретенная гиперпигментация кожи (ПГК) – нарушение пигментации, представленное имеющими неправильные контуры, склонными к слиянию и самопроизвольному разрешению при устранении провоцирующих факторов, пятнами светло-коричневого или коричневого цвета, располагающимися преимущественно билатерально и симметрично на открытых участках тела, таких как лицо, шея, зона переднего и заднего декольте, разгибательная поверхность рук (Клинические рекомендации ФГБУ ГНЦДК РОДВК МЗ РФ от 2022 г.). Проблема ПГК широка распространена и приводит к снижению качества жизни пациентов. Хотя данную патологию впервые описали в 1910 г., большинство исследований лишь отдельных публикаций о вероятных причинах возникновения и методах лечения. Данные литературы свидетельствуют о недостаточности данных о патогенетических механизмах, в том числе биохимических системных и топических изменениях. Мы провели анализ литературы и представили исторический обзор, а также известные этиологические и патогенетические механизмы, с клиническим профилем, диагностикой и методами лечения. Обзор был направлен на предоставление базовой информации о различных видах ПГК.

Приобретенные гиперпигментации кожи и ее формы – это проблема, с которой может столкнуться врач любой специальности. В литературном обзоре приводятся данные по истории, этиологии, патогенезе, усредненном портрете пациентов, классификации и диагностики синдромов, современные методы терапии.

Ключевые слова: приобретенные гиперпигментации кожи, мелазма, меланодермия, поствоспалительная гиперпигментация кожи.

SUMMARY

This paper provides a review of the literature on ACQUIRED SKIN`S HYPERPIMENTATIONS and its separate form – Melasma. Acquired skin`s hyperpigmentations (ASH) and Melasma are forms of disorder of skin`s pigmentation, presented with irregular contours, prone to fusion and spontaneous resolution when eliminating provoking factors, spots of light brown or brown color, located mainly bilaterally and symmetrically on open areas of the body, such as the face, neck, anterior and posterior decollete area, extensor surface of the hands (Clinical recommendations of the "State Scientific Center of Dermatovenerology and Cosmetology" Ministry of Health of the Russian Federation from 2022). The problem of ASH is widespread and leads to a decrease in the quality of life of patients. Although this pathology was described in 1910, most studies concern just individual publications about of the probable causes and therapeutic methods. The literature data indicate a lack of the information about pathogenic mechanisms and also biochemical systemic and topical changes. We have analyzed the literature and presented the historical overview and also well-known etiological and pathogenic mechanisms, clinical profile, diagnosis, therapeutic methods. This review was sent to provide basic information about different variants of Acquired skin`s hyperpigmentations.

ASH and its variable forms is a problem which a doctor of any specialty can face. In the literature review, we provide their history, etiology and pathogenesis, the average portrait of patients, classification and diagnosis of the syndromes, modern methods of the therapy.

Keywords: Acquired skin`s hyperpigmentations (ASH), Melasma, Melanodermia, Post-inflammatory hyperpigmentation (PIH).

Актуальность. На сегодняшний день проблема гиперпигментаций кожи остается недостаточно изученной с этиологической и патогенетической точки зрения, не разработаны протоколы диагностики, лечения. При этом отмечается неуклонный рост данной патологии. Целью написания этой статьи является литературный обзор по данной патологии, систематизация уже опубликованных знаний. Также нами начата работа по выявлению системных биохимических маркеров при гиперпигментациях.

Определение. Мелазма (от греч. melas – чёрный) или хлоазма (от греч. chloasma – зелень) – приобретённое нарушение пигментации, представленное пятнами светло-коричневого или коричневого цвета, располагающимися преимущественно билатерально и симметрично на открытых участках тела, таких как лицо, шея, зона переднего и заднего декольте, разгибательная поверхность рук, имеющими неправильные контуры, склонными к слиянию и самопроизвольному разрешению при устранении провоцирующих

факторов [1,2,3,4]. Несмотря на то, что «хлоазма» и «мелазма» – взаимозаменяемые синонимы, под термином «хлоазма» зачастую подразумевают подтип мелазмы, которому подвержены беременные, женщины с патологией половой системы и женщины, принимающие оральные контрацептивы. Некоторыми авторами «хлоазма», «маска беременности», «пятна печени», «хлоазма матки», «cloasma gravidarum», «chloasma virgininum» и др. считаются устаревшими и неподходящими терминами в связи с тем, что неполноценно характеризуют заболевание [5]. Тем не менее эти понятия до сих пор используются в дерматологической литературе. Послевоспалительная (поствоспалительная, посттравматическая) гиперпигментация (ПВГ) – приобретённое вторичное нарушение пигментации, возникающее на месте воспалительного процесса на фоне повышенной чувствительности меланоцитов.

История. Этиология. Первое введение меланоза, локализованного на коже, было сделано доктором Г. Перне в 1910 году. Он описал микроскопические срезы образцов кожи с медленно растущим пятном с ранней дегенерацией эпителия и видимыми меланоцитами В 1919 году доктор Кастеллани описал “chloasma symmetricum” и “chloasma bronzeum” у синегальцев и европейцев, которые долгое время жили на Цейлоне. Кастеллани полагал, что изменения цвета, похожие на хлоазму, были вызваны длительным воздействием солнечного света и не были врожденными [6].

В 1922 году меланоз кожи был вновь введен в литературу в связи с меланотической карциномой, состоянием, описанным у пациента с 16-летней историей растущего грубого участка гиперпигментации от темно-коричневого до черного цвета на тенарном возвышении большого пальца левой руки с центральной бледностью и депигментацией [7]. Во время лекции о меланозе, прочитанной в Королевском колледже хирургов в 1923 году, доктор У.Г. Спенсер предложил теорию происхождения меланина. Он полагал, что насыщенные меланином пигментные клетки, поверхностные или глубокие, развились вокруг нервной трубки для защиты центральной нервной системы с последующим распространением в эпидермис. Оттуда они эволюционировали в париетальный и висцеральный слои мезобласта с разрастающимися симпатическими нервами [8].

В 1929 году доктор Гупта использовал термин “меланодермия” для описания распределения пигментации лица в виде бабочки с различной интенсивностью. Шесть лет спустя, в 1935 году, доктор Корси описал случай пациентки с пигментацией, затронувшей верхнюю кожную губу [9]. Ее описали как 20-летнюю незамужнюю женщину с двухлетней историей темной пигментации на верхней губе, которая значительно усиливалась летом. Физикальный осмотр выявил линейное пятно гиперпигментации на кожной части верхней губы, не затрагивающее алую кайму. Пациентка подтвердила нормальный менструальный цикл и наличие артериальной гипотензии в анамнезе. Доктор Дж.Э.М. Уигли предположил, что пигментация могла быть вызвана применением духов, вызывающих “дерматит Берлока”, учитывая, что пациентка поддерживала привычку промокать верхнюю губу носовым платком, смоченным одеколоном. Однако это не могло объяснить незатронутую полоску нормальной кожи над красной каймой, и в конечном итоге ее состояние было названо “девственная периоральная хлоазма”. Два года спустя аналогичный случай был задокументирован доктором Робертом Кёблером [10]. У

20-летней женщины за 2 месяца появились пигментированные периоральные полосы. Она отрицала применение духов на лице, но одобряла случайное нанесение лавандовой воды на свой носовой платок. Она сообщила о нормальном менструальном цикле. На ранних стадиях пигментация лица, особенно проявляющаяся во время беременности, называлась "хлоазма матки" и обычно проходила после беременности. Такое использование терминов было введено для дифференциации этого состояния от "хлоазмы", не связанной с беременностью. Он пришел к выводу, что термин "девственная хлоазма" не подходит для этого состояния, хотя оно встречается в основном у молодых женщин, но встречается в той же мере у женщин после начала половой жизни.

Доктор Хью Гордон внес свой вклад в это обсуждение в тот же период времени, отметив, что у него также была пациентка со светлой кожей с похожим проявлением гиперпигментации на коже верхней губе, которая ярко проявлялась в летнее время, но почти исчезала в зимние месяцы. Он предположил, что у этих пациентов был дефицит витамина С, но дальнейшего обсуждения лечения этого дефицита для устранения гиперпигментации не было.

В 1959 году произошел случай меланоза лица, который заставил ученых предположить, что гиперпигментация была вызвана воздействием химического вещества. У 23-летнего мужчины в течение 6 месяцев на лбу, щеках и подбородке усилилось коричневое потемнение кожи. Пациент в течение 6 лет работал на заводе по производству авиационных двигателей и заметил, что пигментация началась через несколько дней после принятия солнечных ванн. Масло для резки с такими ингредиентами, как бактерициды, стабилизаторы, антикоррозийные присадки, обычно использовалось на машине, с которой он работал ежедневно, и часто попадало на его кожу и одежду.

Первый случай, в котором в дерматологической литературе обсуждались нарушения пигментации, вызванные оральными контрацептивами (ОК), был описан доктором Эсода в 1963 году. Она представила случай 34-летней женщины с участком "крупных веснушек", который появился у нее на подбородке в течение первого месяца лечения ОК [11]. Впоследствии он распространился на ее щеки, лоб и нос. Она отрицала наличие гиперпигментации в анамнезе во время трех предыдущих беременностей. Прием ОК был отменен. Данных о обратимости процесса после отмены препарата не было представлено.

Термин "мелазма" впервые появился в литературе в 1966 году в статье доктора Соррела С. Резника из ВВС США (USAF), посвященной изучению оральных контрацептивов и расстройств пигментации. "Мелазма" произошла от греческого термина "melas", означающего "черный", и была признана более подходящим термином для обозначения этого состояния в отличие от хлоазмы и ранее использовавшегося термина меланодермия [12]. В 1967 году Резник и др. провел исследование 15 белых пациенток женского пола, которые обратились в дерматологическую клинику при госпитале ВВС США с жалобами на гиперпигментацию лица. Лабораторная диагностика включала полный анализ крови, 17-кетостероиды в моче и прегнандиол в моче, все из которых были в пределах нормы. Биопсии выявили нормальный роговой слой с рассеянными гранулами меланина, повышенную пигментацию базальных клеток на гематоксилиновых и эозиновых пятнах и сла-

бый лимфоцитарный инфильтрат периваскулярно и перифолликулярно. Количество меланоцитов не изменилось, но они были заметно крупнее и вырабатывали больше меланина. В той же статье упоминались результаты предыдущего исследования 212 пациенток, принимавших ОК. В этом исследовании считалось, что мелазма развилась у 29% пациенток как прямое следствие противозачаточных средств. Они также обнаружили, что 87% этих пациенток страдали мелазмой во время предыдущих беременностей. В связи с этим наблюдением был сделан вывод, что мелазма более вероятно может возникнуть у этих пациенток при приеме ОК в будущем вне беременности.

В конце 1960-х годов роль, которую эстроген и прогестерон играли в патогенезе меланодермии, оставалась неясной, но было очевидно, что более низкие дозы эстрогена при ОК не влияли на частоту заболевания. Считалось, что воздействие солнца, в частности ультрафиолетового излучения на лицо, вызывает реакцию, приводящую к повышению активности меланоцитов [13]. Этот процесс поддерживался рассказами пациентов об ухудшении пигментации в летние месяцы и после периодов пребывания на солнце.

В 1967 году ученые начали наблюдать, что мелазма становится все более распространенной среди женщин, в анамнезе употреблявших ОК, проживающих в относительно солнечной среде. Было загадкой, что вызывает заболевание кожи – прогестерон или эстроген [14]. Считалось, что один эстроген может вызывать мелазму как у мужчин, так и у женщин, но не было случаев гиперпигментации, вызванной одним прогестероном в отсутствие эстрогена. На основании различных исследований того времени, в которых была выявлена взаимосвязь между продолжительностью лечения ОК и частотой развития мелазмы, был сделан вывод, что чем больше дозировка прогестагена при комбинированном ОК, тем выше частота развития мелазмы. В своем отчете доктор Д.Б.Е. Квамина отметил, что заболевание встречается не только у белых женщин, как считалось ранее. Проведенное в то время исследование показало, что частота мелазмы среди пуэрториканских женщин достигает 34%. В другом отчете 1967 года доктор Квамина подробно описал свой опыт, связанный с участившейся мелазмой в его практике, что привело его к мысли, что этот побочный эффект от использования оральных контрацептивов документировался не так часто, как это происходило. За 3 месяца, с августа по октябрь 1966 года, он столкнулся с шестью пациентами с мелазмой. Примечательно, что все шесть пациентов были белыми и жили в тропиках. У трех из шести пациенток была “хлоазма матки”, которая была обратима после родов; однако у этих пациенток наблюдалось потемнение пораженных участков после начала применения ОК. У трех других пациентов начались проблемы с пигментацией после 3-4 месяцев использования ОК. У трех пациентов, которые прекратили прием таблеток, наблюдалось значительное уменьшение гиперпигментации. Учитывая эти наблюдения, все еще оставалась неопределенность в отношении роли гормонов в увековечении хлоазмы, но было решено, что обязанностью врача является назначение восприимчивым пациентам комбинации ОСР, которая с меньшей вероятностью вызовет гиперпигментацию. Также было понятно, что женщины, у которых развилась мелазма во время беременности, имели значительно более высокий риск при приеме ОК в будущем. Это наблюдение позволило врачам полностью проинформировать пациентов с повышенным риском перед началом ОК.

В то время были некоторые рассуждения о том, что причиной меланодермии являются комбинированные, а не последовательные ОК. Типичные комбинированные ОК содержат как прогестерон, так и эстроген в течение 3-недельного цикла, тогда как последовательные ОК содержат только эстроген в первые 2 недели и эстроген и прогестин в последнюю неделю. В исследовании не было обнаружено реальной разницы в прогрессировании мелазмы у пострадавших пациентов из обеих групп лечения. Примечательно, что гормоны прогестерон, эстроген и меланоцитстимулирующий гормон (МСГ), как было обнаружено, были повышены в течение третьего триместра беременности; однако уровни этих гормонов не были повышены у нерожавших женщин с мелазмой [15].

К 1977 году стало ясно, что двумя основными случаями, при которых мелазма могла возникнуть, были беременность и применение ОК у 10-30% пациенток. Считалось, что причинным механизмом является увеличение общей концентрации эстрогена, прогестерона или МСГ в крови, особенно во время беременности. Считалось, что чрезмерное пребывание на солнце является важным фактором обострения заболевания. Однако роль этих факторов была не совсем ясна, поскольку были примеры возникновения мелазмы при отсутствии беременности, использовании ОК чрезмерном пребывании на солнце [16].

В 1980-х годах клинически были признаны три типа мелазмы: скуловой, нижнечелюстной и центрально-лицевой [17]. В дополнение к выявлению закономерностей, в начале 1980-х годов продолжалось изучение “идиопатической меланодермии”. Это включало мелазму, не связанную с беременностью, использованием ОК, лечением рака предстательной железы диэтилбестролом или использованием конъюгированных эстрогенов в заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Исследование, оценивающее эндокринологический профиль девяти пациенток с идиопатической мелазмой, показало, что у этих пациенток наблюдался небольшой гормональный дисбаланс со статистически значимым снижением уровня эстрогена в плазме. У 23 этих пациенток с мелазмой была обнаружена легкая эндокринопатия, возможно, связанная с дисфункцией яичников. У них наблюдались статичтически значимые снижение уровня эстрадиола и повышенные показатели лютеинизирующего гормона (ЛГ). Было неясно, как эти результаты связаны с усилением пигментации, но исследователи предположили, что механизм может быть связан с гормоном эстроном, который вырабатывается путем периферической конверсии из андростендиона. К середине 1980-х годов начали появляться данные, указывающие на возможную связь между мелазмой и дисфункцией щитовидной железы [18]. В исследовании оценивалась функция щитовидной железы у 84 женщин с мелазмой по сравнению с 24 контрольными группами, соответствующими по возрасту и полу. У всех пациентов были взяты показатели уровня Т4, Т3 в сыворотке и антител к тиреоглобулину. Было обнаружено, что частота дисфункции щитовидной железы у пациентов с мелазмой в четыре раза выше по сравнению с контрольной группой. У пациентов с идиопатической мелазмой была обнаружена более низкая частота аномалий щитовидной железы.

Гистология и электронная микроскопия мелазмы также получили более четкое определение в 1980-х годах. В 1981 году Санчес и др. провел исследование, оценивающее гистохимические и электронно-микроскопические особенности мелазмы. Для участия

были набраны семьдесят шесть женщин пуэрториканского происхождения с гиперпигментацией. Средний возраст участников составил 39 лет, а среднее количество лет с патологией составило 10 лет. У каждого участника были получены биоптаты кожи из трансплантата Тирша, которые фиксировались в 10% формалине и окрашивались гематоксилином и эозином, красителями Фонтана-Массона и железа. Примечательно, что наблюдалось увеличение количества и активности меланоцитов, взятых в пробах из пораженных участков. Дальнейшая оценка выявила повышенную меланизацию, образование и перенос меланосом в эпидермис и дерму. Гистопатологическая оценка показала, что у участников присутствовали два типа пигментации: эпидермальная и дермальная. При эпидермальном типе пигментации базальный и супрабазальный слои были преобладающим местом отложения меланина. Напротив, у кожного типа в периваскулярном массиве было больше макрофагов, насыщенных меланином. Лампа Вуда была полезна для выяснения типа меланодермии на основе локализации меланосом и меланина в эпидермисе и дерме. Согласно оценке, проведенной с помощью лампы Вуда, было выделено четыре типа меланодермии: (1) эпидермальный тип, (2) дермальный, (3) смешанный тип и (4) тип, при котором распределение меланосом считалось неразличимым с помощью лампы Вуда. Четвертый тип чаще наблюдался у людей с более темными тонами кожи. Считалось, что эпидермальная меланодермия поддается лечению, поскольку пигмент располагался в самом поверхностном слое кожи. При дермальной форме пигмент располагался в сосочковом слое дермы, что затрудняло лечение. Лечение смешанной меланодермии оказалось таким же сложным.

Также в течение этого десятилетия была получена дополнительная поддержка генетической гипотезе меланодермии в 1987 году с первым сообщением о случае однояйцевых сестер-близнецов с гиперпигментацией [19]. 27-летняя женщина обратилась в клинику общего профиля Лидса с жалобами на повышенную пигментацию лица во время беременности. Пигментация впервые была заметна на ее верхней губе, и со временем она начала замечать ее периокулярно. Она подтвердила историю болезни, которая имела значение для использования оральных контрацептивов менее года. У ее идентичной сестры-близнеца также была похожая пигментация лица. Она также подтвердила историю использования ОК в прошлом. Она принимала ОК в течение 18 месяцев, прежде чем ей посоветовали прекратить лечение из-за усиления пигментации. Следует отметить, что у них была еще одна сестра без гиперпигментации лица, которая отрицала, что в прошлом в анамнезе была беременность или применение ОК.

Только в 1988 году Васкес и др. исследовал клинические и гистологические особенности меланодермии у мужчин по сравнению с их коллегами-женщинами. У мужчин наблюдались те же признаки меланодермии, что и у женщин. Было обнаружено, что основными этиологическими факторами появления меланодермии у мужчин являются воздействие солнечного света и семейная предрасположенность. В целом, был сделан вывод, что меланодермия у мужчин и женщин имеет сходные клинические и гистологические особенности; однако гормональный компонент играет более значительную роль в патогенезе заболевания у женщин.

В начале 1990-х годов в отчетах о случаях заболевания гиперпигментация стала ассоциироваться просто со стрессом [20]. Вольф и др. описали случай двух разных пациентов, у которых развилась меланодермия через 8-10 недель после внезапной смерти близкого родственника. Других факторов, лежащих в основе развития пигментации, не было. Авторы предположили, что, поскольку гипоталамус, который, как известно, контролирует эмоции, также отвечает за выделение МСГ, внезапный стресс, возможно, вызвал всплеск выделения МСГ, что привело к усилению пигментации.

В конце 1990-х годов впервые была описана экстра-лицевая гиперпигментация на коже в дерматологической литературе. О'Брайен и др. представлена серия случаев различных пациентов с гиперпигментированными пятнами на предплечьях, сходными с мелазмой лица. Они пришли к выводу, что меланодермия предплечий была относительно распространена у пожилых пациентов, особенно у женщин в постменопаузе, принимающих дополнительную форму эстрогена [21]. Клиническое проявление гиперпигментации на предплечьях было аналогично проявлению меланодермии на лице, с сетчатыми или сливающимися пятнами и резкой демаркационной линией по краю пигментации. Риттер и др. проведено исследование "случай-контроль", в котором оценивалась экстра-лицевая меланодермия у 45 пациентов по сравнению с контрольной группой без заболеваний. Они пришли к выводу, что внелицевая меланодермия, по-видимому, связана с менопаузой, личной историей меланодермии лица и семейной предрасположенностью.

В настоящее время считается, что данная патология связана с генетической предрасположенностью, воздействием ультрафиолета и видимого света, а также гормональными воздействиями. За последние годы появились данные, подтверждающие, что видимый свет и тепло также могут вызывать пигментные изменения и приводить к вспышкам мелазмы. Недавнее исследование, проведенное Квон и соавт., подтвердило, что мелазма является заболеванием фотостарения, представив гистопатологические данные об усилении васкуляризации и тучных клетках, солнечном эластозе и измененной базальной мембране.

Патогенез. Учитывая терапевтические трудности в ведении пациентов с патологией гиперпигментации, понимание патогенеза является крайне важной мерой. Механизм УФ-индуцированного меланогенеза хорошо исследован и считается основным. Тем не менее, постоянно обновляется данные о присутствии определенных факторов, действующих независимо от воздействия ультрафиолета, и роль кожных факторов и микроРНК идентифицируются как новые открытия в патогенезе меланодермии.

Гены, которые кодируют тирозиназу, ключевой фермент в меланогенезе, и связанные с тирозиназой белки (TRP) TRP-1 и TRP-2, обычно участвуют в нарушениях пигментации, вызванных многими экзогенными и эндогенными факторами, а фактор транскрипции, связанный с микрофтальмом (MITF), играет фундаментальную роль в регуляции транскрипции этих генов. Генетические предпосылки, хроническое воздействие ультрафиолетового излучения и женские половые гормоны считаются основными причинами мелазмы. Недавно также рассматривалось участие воспалительных процессов в развитии гипирпигментаций [22]. Каждый из этих факторов одновременно вызывает от-

дельное заболевание пигментации, такое как пигментация, вызванная хроническим ультрафиолетовым облучением (фотостарение), вызванная лекарственными препаратами (оральные контрацептивы), или поствоспалительная гиперпигментация (PIH).

Поствоспалительная гиперпигментация развивается в любом возрасте на месте воспаления без определенной локализации, вызванной физическим или химическим повреждением, раздражением кожи, контактным дерматитом или дерматозом [23]. Пигментация, вызванная хроническим воздействием ультрафиолета, может сопровождаться характерными признаками фотостарения, такими как морщины, тактильная шероховатость и потеря тонуса / упругости кожи. Существенное различие заключается в пигментных изменениях при этих заболеваниях, которые, как правило, восстанавливаются, в то время как при мелазме этого не происходит.

При микроскопическом исследовании увеличение содержания меланина в эпидермальных кератиноцитах, дермальных макрофагах или в обоих случаях является распространенным признаком нарушений гиперпигментации, включая мелазму [24, 25, 26]. С другой стороны, гиперпигментация от повторного ультрафиолетового облучения обычно сопровождается изменениями, характерными для хронической инсоляции, такими как массивный эластоз, дегенерация коллагена и нарушения микроциркуляторного русла в очаге гиперпигментации кожи [27]. Однако эти изменения не специфичны для повторного воздействия ультрафиолета. Несмотря на отсутствие явных признаков фотостарения по внешнему виду, при мелазме наблюдается более выраженный солнечный эластоз [27, 28, 29], расширение микроциркуляторного русла кожи и нарушение базальной мембраны с выпячиванием меланоцитов в дерму [30, 31]. Сходство результатов микроскопического исследования кожи с хроническим воздействием ультрафиолета и кожи с мелазмой подчеркивает потенциальную роль фотостарения кожи из-за кумулятивного воздействия солнца при меланодермии [28]. Однако была выявлена роль факторов, не зависящих от воздействия ультрафиолета, в патогенезе меланодермии [32, 33].

Ультрафиолетовое излучение стимулирует меланогенез путем прямого воздействия на меланоциты и косвенного воздействия на кератиноциты, высвобождающие меланогенные факторы [34, 35]. Образование эндогенных 1,2-диацилглицеринов (DAG) с активацией протеинкиназы и выработка оксида азота (NO), сопровождающиеся синтезом циклического гуанилатмонофосфата [36], были представлены как прямой эффект ультрафиолетового облучения. Меланогенные факторы, происходящие из кератиноцитов, включают базовый фактор роста фибробластов (bFGF), фактор роста нервов (NGF), эндотелин-1 (ET-1) и пептиды, полученные из проопиомеланокортина (POMC), такие как меланоцитстимулирующий гормон (MSH, МСГ) и адренокортикотропный гормон (ACTH, АКТГ). Роли пептидов, полученных из POMC, и рецепторов MSH [37, 38, 39], ET-1 и рецептора ET-1, фактора стволовых клеток (SCF) был отмечен в УФ-индуцированном меланогенезе, вызванном паракринным взаимодействием между кератиноцитами и меланоцитами. В частности, связывание меланокортина с рецептором MC-1 (MC1R), является хорошо известным примером регуляции меланогенеза посредством внутриклеточного пути передачи сигнала 3',5'-циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что приводит к активации протеинкиназы А (PKA) и MITF, в частности MITF-

M [40, 41, 27]. Кератиноциты также вырабатывают NO в ответ на ультрафиолетовое излучение, которое оказывает меланогенный эффект [36]. Кроме того, фибробласты кожи, которые подвергаются непосредственному воздействию UVA или UVB-излучения и кондиционированной культуральной среды из облученных УФ кератиноцитов, выделяют SCF [54], предполагая, что межклеточное взаимодействие между меланоцитами и фибробластами также участвует в УФ-индуцированном меланогенезе.

У пациентов с мелазмой экспрессия определенных паракринных факторов, происходящих из кератиноцитов, повышена в гиперпигментированном участке коже. Конфокальное микроскопическое исследование и вестерн-блоттинг показали большую экспрессию рецептора NGF с нервной эндопептидазой в гиперпигментированном очаге. Роль NO также была предложена при меланодермии на основании иммуногистохимического наблюдения повышенной экспрессии, индуцируемой NO-синтазы в кератиноцитах базального слоя гиперпигментированной пораженной кожи у девяти пациентов и ОТ-ПЦР еще у трех пациентов [42]. Паракринные меланогенные факторы также могут высвобождаться из фибробластов кожи при мелазме, такие как повышенный SCF в гиперпигментированной дерме [29, 31].

При сравнении гиперпигментированных образцов кожи, полученных путем биопсии, и нормально окрашенных образцов, выявлено снижение экспрессии РНК H19. Стимулирует меланогенез и перенос меланосом [32]. Понижающая регуляция РНК H19 была исследована в гиперпигментированной коже пациентов, но не в гиперпигментированной коже, подвергшейся воздействию ультрафиолета. Кроме того, не наблюдалось изменений в меланогенезе, вызванном нокдауном РНК H19, в присутствии УФ-облучения, хотя само по себе УФ-облучение и нокдаун H19 увеличивали экспрессию тирозиназы.

Несмотря на существенные различия в распространенности мелазмы у разных этнических групп и фототипов, выявлена связь появления гиперпигментации в разные репродуктивные периоды жизни женщины. А также связь с приемом оральных контрацептивов.

Что касается женских половых гормонов, эстрогены и прогестероны были вовлечены в развитие мелазмы. Активность эстрогенов и прогестеронов опосредована специфическими рецепторами, экспрессируемыми в коже человека, включая рецепторы эстрогена (ERS) ER-альфа / ER-бета и рецепторы прогестерона (PRs) соответственно [43]. Были получены противоречивые результаты, касающиеся эффектов этих гормонов, в частности прогестеронов. Сообщалось о возникновении мелазмы как побочной реакции на контрацептивы, содержащие синтетический прогестин левоноргестрел, а экспрессия белков PR повышена в гиперпигментированной коже при мелазме [44], что позволяет предположить, что прогестерон играет определенную роль в развитии мелазмы. И наоборот, профилактика гиперпигментации с помощью компонентов прогестерона в оральных контрацептивах была предложена на основании результатов, что прогестерон уменьшает пролиферацию без значительного влияния на активность тирозиназы, противодействуя стимулирующему эффекту эстрогена в культивируемых меланоцитах [45]. Увеличение числа пациентов мужского пола с мелазмой в связи с появлением финастерида, антиандрогена [46], также предполагает, что повышение уровня прогестерона не связано с развитием мелазмы, поскольку финастерид ингибирует синтез прогестерона без изменения

уровня эстрогена [47]. Определенные факторы, которые могут изменять метаболизм половых гормонов, включая межиндивидуальные различия в ферментах [48], могут способствовать получению противоречивого результата.

Повышенная экспрессия рецепторов эстрогена (ER) указывает на потенциальную роль эстрогена в развитии мелазмы. Считается, что эстрогены стимулируют меланогенез в культивируемых меланоцитах человека, индуцируя синтез меланогенных ферментов, таких как тирозиназа, TRP-1, TRP-2 и MITF [49, 50]. Меланоциты экспрессируют ER, которые участвуют в эстроген-индуцированном меланогенезе, поскольку ингибирование ER его антагонистом приводит к снижению меланогенеза. Кроме того, эстроген-индуцированный меланогенез может быть связан с активацией пути цАМФ-РКА, поскольку эстрогены повышают уровни цАМФ и повышают регуляцию тирозиназы и ослабление MITF путем блокирования пути РКА [49].

Представлены дермальные резидентные клетки, тучные клетки и фибробласты в отношении пигментации кожи. Учитывая, что пигментная крапивница представляет собой кожный мастоцитоз, характеризующийся пигментацией кожи, была рассмотрена роль тучных клеток в пигментации кожи. Хотя SCF, также известный как фактор роста тучных клеток, участвует в кожном мастоцитозе и меланогенезе при пигментной крапивнице [51], он не происходит из тучных клеток. Между тем, установлено, что гистамин, высвобождаемый из тучных клеток, участвует в меланогенезе при пигментной крапивнице, а также в поствоспалительной пигментации и пигментации, вызванной ультрафиолетом [52]. Как и при меланогенезе, гистамин увеличивает синтез меланина путем связывания с гистаминовым рецептором в меланоцитах, особенно H2, через внутриклеточный цАМФ и последующую активацию РКА [52].

Также была выявлена роль факторов, происходящих из фибробластов, в регуляции цвета кожи человека. Фибробласты темной кожи секретируют нейрегулинин-1, который оказывает свое действие на меланоциты, усиливая меланогенез [53]. В патологических состояниях пигментации кожи была представлена роль паракринных факторов, происходящих из фибробластов кожи; повышенная секреция SCF фибробластами, подвергшимися воздействию УФ-излучения, участвует в гиперпигментации кожи, вызванной хроническим воздействием солнечного света [54]. Фактор роста кератиноцитов (KGF) упоминается в качестве фактора роста фибробластов при PIH [55].

Рассматривается потенциальная роль измененной сосудистой сети кожи у пациентов с мелазмой и лиц, подвергшихся ультрафиолетовому облучению. Данные иммуногистохимии выявили увеличение количества кожных кровеносных сосудов и экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) при мелазме [56]. Роль VEGF в пигментации кожи четко не выяснена. Терапевтический эффект транексамовой кислоты, которая уменьшает пигментацию и количество сосудов [57], может подтверждать роль измененной сосудистой сети кожи при меланодермии. Однако транексамовая кислота действует как ингибитор плазмина и антифибринолитический агент [58]. Исследования не продемонстрировали ингибирования сосудистой эктазии транексамовой кислотой. Хотя рандомизированные сравнительные клинические испытания показали, что лечение транек-

самовой кислотой приводит к благоприятным результатам при вторичной гиперпигментации и мелазме [53, 59], другие исследования не подтвердили этот вывод [60, 61]. Таким образом, механизм действия транексамовой кислоты при лечении меланодермии остается неясным. Попытка ингибировать запускающие факторы или сигнальные пути, участвующие в меланодермии, могла бы помочь улучшить эффекты популярных терапевтических способов.

Несмотря на недавний прогресс в понимании патогенеза мелазмы, ассоциации между мелазмой и каждым провоцирующим фактором были идентифицированы лишь частично. Остается неясным, какие запускающие факторы играют более важную роль в этом патогенезе. Кроме того, не у всех пациентов с мелазмой проявляются одинаковые клинические и гистологические особенности, что позволяет предположить, что данная патология может быть вызвана различными механизмами.

Клиническая картина. Четко очерченные симметричные (мелазма) пятна гиперпигментации от светло- до темно-коричневого цвета, иногда с желтоватым оттенком. Эпидермально располагающийся пигмент имеет, как правило, четкие границы и насыщенный коричневый цвет. При дермальной форме залегания пигмента пятна более светлого цвета, возможен серый оттенок, контуры нечеткие, размытые. При смешанной форме высыпания могут иметь коричнево-серый цвет или неравномерную окраску. Средний диаметр пигментированных участков от 2 до 8 мм, им свойственна округлая, полициклическая или дугообразная форма. Мелкие пигментированные пятна склонны к слиянию в очаги с неправильными контурами. У 2/3 пациентов очаги располагаются в центральной части лица, включая лоб, нос, область над верхней губой и подбородок. Реже пятна встречаются на щеках, скулах и в области углов нижней челюсти, еще реже – на шее, разгибательных поверхностях рук, зоне переднего и заднего декольте. Слизистые оболочки в процесс не вовлекаются. В случае появления мелазмы во время беременности, возможна также пигментация сосков и ареол молочных желез, белой линии живота, околопупочной области, наружных половых органов и краев малых половых губ [1,2].

Диагностические методы. Для постановки диагноза основным является физикальный осмотр. Рекомендован осмотр с помощью люминесцентной лампы Вуда (340-400 нм) для определения глубина залегания пигмента [1,2,3, 62]. При эпидермальной форме под лучами лампы Вуда пигмент выделяется наиболее ярко и контрастно. При дермальном типе под лампой Вуда пигментация не усиливается, ее контраст в сравнении с непигментированными участками кожи не становится более выраженным. При смешанном типе под лампой Вуда некоторые области становятся более яркими и контрастными, а некоторые – наоборот. Исследование менее информативно при более темных фототипах по Фицпатрику (IV, V, VI). Рекомендован осмотр с помощью дерматоскопии. При эпидермальном типе отмечается диффузная ретикулярная пигментация, окрашенная в различные оттенки коричневого цвета, отверстия фолликулов сохранены. При дермальном типе наблюдается диффузная псевдоретикулярная пигментация от темно-коричневого до сероватого цвета, узоры по типу колец, сотов и дуг, структуры по типу «глаза совы» (центральная темная точка, окруженная белым ободком), повышенная васкуляризация,

телеангиоэктазии [1,2,3,4]. В редких случаях возможно проведение патолого-анатомического исследования биопсийного материала для дифференциальной диагностики. При вторичной поствоспалительной гиперпигментации наиболее важен анамнез с предшествующей травматизацией пораженной области. При дерматоскопии и исследовании под лучами лампы Вуда нет характерных отличий от мелазмы.

Способы лечения. Стандартный план лечения пациентов с гипирпигментацией включает устранение провоцирующих факторов, использование средств фотозащиты и проведение активной редукции пигмента с помощью средств для топического применения или физических методов.

Актуальные наружные методы лечения гиперпигментаций направлены на срыв ферментативных процессов производства меланина в меланоцитах. В процессе производства меланина тирозиназа является ферментом, определяющим скорость преобразования L-тирозиназы в L-3,4-дигидроксифенилаланин (L-ДОФА). Двухвалентные ионы меди также необходимы для синтеза меланина. Блокирование этих молекул приводит к улучшению меланизации [62].

Среди топических средств применяются гидрохинон, азелаиновая кислота, ретиноиды, койевая кислота, ниацинамид, транексамовая кислота, экстракт корня солодки, арбутин, химические пилинги на основе гликолевой, трихлоруксусной кислот. Последние ускоряют десквамацию кератиноцитов.

Из физических методов терапии наиболее широко применяется воздействие лазерным излучением. Световые волны разной длины поглощаются разными хромофорами кожи. Данное свойство позволяет воздействовать селективно на структуры-мишени, не повреждая окружающие ткани. Тремя основными хромофорами в коже являются вода, гемоглобин, меланин. Меланин способен поглощать свет в широком диапазоне длин волн (250-1200 нм). Чтобы селективно воздействовать на меланин, не повреждая окружающие ткани, длительность импульса должна исчисляться в наносекундах. Только с изобретением лазеров с модуляцией добротности это стало возможно (Q-switching).

С целью лечения гиперпигментаций в настоящее время применяют рубиновый лазер (694 нм), александритный (755 нм), Nd:Yag – лазер (1064 нм) и Nd:Yag – лазер с удвоенной частотой (532 нм). Также с этой целью применяются высокоинтенсивный импульсный свет IPL (Intensive Pulse Light) [62].

Эпидермально расположенный меланин наиболее интенсивно поглощается короткой длиной волны. Тогда как лазерное излучение наиболее длинной волны более эффективно применять при дермальной форме гиперпигментации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мелазма и поствоспалительная гиперпигментация кожи является актуальной проблемой в связи с ростом обращаемости не только к дерматологам и косметологам, но и к смежным специалистам (эндокринологам, гинекологам).

На современном этапе выявлено увеличение предлагаемых топических и аппаратных методов коррекции данной патологии, при этом отмечается недостаточно система-

тизированных данных об этио-патогенетических механизмах её развития. Видится целесообразность изучения системного и топического биохимического профиля у этих пациентов и развития оптимальных схем терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kubanova A.A., Manturova N.E, Gallyamova Y.A. Manual on cosmetology. ANO Publishing House "Scientific Review", 2020 – 728. [Руководство по косметологии / под ред. Кубанова А.А., Мантуровой Н.Е., Галлямовой Ю.А. – М.: АНО Издательский Дом «Научное обозрение», 2020 – 728].

2. Potekaev N.N., Avram M.R., Tsao S., Tannous Z., Avram M.M. Atlas of Cosmetic Dermatology / translated from English. Publishing House Binnom, 2013: 295. [Атлас косметической дерматологии / перевод с английского под редакцией профессора доктора медицинских наук Потекаева Н.Н., Аврам М.Р., Цзао С., Танноус З., Аврам М.М. М. Издательство Бинном, 2013 – 295].

3. Araviyskaiy E.R., Sokolovskiy E.V. Guide to dermatocosmetology St-P "Publishing House Foliant", 2008:632. [Руководство по дерматокосметологии / под редакцией Аравийской Е.Р. и Соколовского Е.В. СПб. «Издательство Фолиант», 2008 – 632].

4. Burylina O.M., Karpova A.V. Cosmetology: Clinical Guide. Geotar–Media 2018: 744. [Бурылина О.М., Карпова А.В. Косметология: клиническое руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018 – 744].

5. Handel A.C., Miot L.D., Miot H.A. Melasma: a clinical and epidemiological review. An Bras Dermatol. 2014 Sep-Oct; 89(5):771-82.

6. Castellani A, Chalmers AJ. Manual of Tropical Medicine. 3rd ed. London 1919: 2231.

7. Adamson HG. Melanosis cutis, with melanotic carcinoma. Proc R Soc Med. 1922; 15 (Dermatol Sect):45-47

8. Spencer WG. The bradshaw lecture on Melanosis (Melanin: Melanoma: Melanotic Cancer). Br Med J. 1923;2(3281):907-913

9. Corsi H. Chloasma virginum periorale. Proc R Soc Med. 1935; 28 (9):1169

10. Klaber R. Chloasma virginum periorale. Proc R Soc Med. 1937; 30 (9):1057

11. ESODA ECJ. Chloasma from progestational oral contraceptives. Arch Dermatol. 1963; 87 (4): 486.

12. Resnik S. Melasma induced by oral contraceptive drugs. J Am Med Assoc. 1967; 199 (9): 601-605.

13. Szabo G. The number of melanocytes in human epidermis. Br Med J.1954; 1(4869):1016-1017.

14. Carruthers R. Chloasma and the pill. Br Med J. 1967;3(5560):307.

15. Zelenik JS. Endocrine physiology of pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 1965; 8(3): 528-549.

16. Jackson R. A statement on melasma. Can Med Assoc J. 1977; 116 (11): 1224-1226.

17. Sanchez NP, Pathak MA, Sato S, Fitzpatrick TB, Sanchez JL, Mihm MC. Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. J Am Acad Dermatol. 1981; 4 (6):698-710.

18. Lutfi RJ, Fridmanis M, Misiunas AL, et al. Association of melasma with thyroid autoimmunity and other thyroidal abnormalities and their relationship to the origin of the melasma. J Clin Endocrinol Metab. 1985; 61 (1): 28-31.

19. Hughes BR. Melasma occurring in twin sisters. J Am Acad Dermatol. 1987; 17 (5, Part 1):841.

20. Wolf R, Wolf D, Tamir A, Politi Y. Melasma: a mask of stress. Br J Dermatol. 1991;125(2):192-193.

21. O'Brien TJ, Dyall-Smith D, Hall AP. Melasma of the forearms. Australas J Dermatol. 1997; 38(1): 35-37.

22. Noh, T.K., Choi, S.J., Chung, B.Y., Kang, J.S., Lee, J.H., Lee, M.W. and Chang, S.E. (2014). Inflammatory features of melasma lesions in Asian skin. J. Dermatol. 41, 788–794.

23. Stulberg, D.L., Clark, N., and Tovey, D. (2003). Common hyperpigmentation disorders in adults: part II. Melanoma, seborrheic keratoses, acanthosis nigricans, melasma, diabetic dermopathy,tinea versicolor, and postinflammatory hyperpigmentation. Am. Fam. Physician 68, 1963–1968.

24. Dereure, O. (2001). Drug-induced skin pigmentation. Epidemiology, diagnosis and treatment. Am. J. Clin. Dermatol. 2, 253–262.

25. Grimes, P.E. (2009). Management of hyperpigmentation in darker racial ethnic groups. Semin. Cutan. Med. Surg. 28, 77–85.

26. Pathak, M.A., and Fanselow, D.L. (1983). Photobiology of melanin pigmentation: dose/response of skin to sunlight and its contents. J.Am. Acad. Dermatol. 9, 724–733.

27. Gilchrest, B.A. (1996). A review of skin ageing and its medical therapy. Br. J. Dermatol. 135, 867–875.

28. Hernandez-Barrera, R., Torres-Alvarez, B., Castanedo-Cazares, J.P., Oros-Ovalle, C., and Moncada, B. (2008). Solar elastosis and presence of mast cells as key features in the pathogenesis of melasma. Clin. Exp. Dermatol. 33, 305–308.

29. Kang, W.H., Yoon, K.H., Lee, E.S., Kim, J., Lee, K.B., Yim, H., Sohn, S., and Im, S. (2002). Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients. Br. J. Dermatol. 146, 228–237.

30. Kim, E.H., Kim, Y.C., Lee, E.S., and Kang, H.Y. (2007). The vascular characteristics of melasma. J. Dermatol. Sci. 46, 111–116.

31. Torres-Alvarez, B., Mesa-Garza, I.G., Castanedo-Cazares, J.P., Fuentes-Ahumada, C., Oros-Ovalle, C., Navarrete-Solis, J., and Moncada, B. (2011). Histochemical and immunohistochemical study in melasma: evidence of damage in the basal membrane. Am. J. Dermatopathol. 33, 291–295.

32. Kim, N.H., Lee, C.H., and Lee, A.Y. (2010). H19 RNA downregulation stimulated melanogenesis in melasma. Pigment Cell Melanoma Res. 23, 84–92.

33. Kim, J.E., Chang, S.E., Yeo, U.C., Haw, S., and Kim, I.H. (2013a). Histopathological study of the treatment of melasma lesions using a low-fluence Q-switched 1064-nm neodymium:yttrium-aluminium-garnet laser. Clin. Exp. Dermatol. 38, 167.

34. Imokawa, G., Miyagishi, M., and Yada, Y. (1995). Endothelin-1 as a new melanogen: coordinated expression of its gene and the tyrosinase gene in UVB-exposed human epidermis. J. Invest. Dermatol. 105, 32–37.

35. Pawelek, J.M., Chakraborty, A.K., Osber, M.P., Orlow, S.J., Min, K.K., Rosenzweig, K.E., and Bolognia, J.L. (1992). Molecular cascades in UV-induced melanogenesis: a central role for melanotropins? Pigment Cell Res. 5, 348–356.

36. Romero-Graillet, C., Aberdam, E., Biagoli, N., Massabni, W., Ortonne, J.P., and Ballotti, R. (1996). Ultraviolet B radiation acts through the nitric oxide and cGMP signal transduction pathway to stimulate melanogenesis in human melanocytes. J. Biol. Chem. 271, 28052–28056.

37. Abdel-Malek, Z., Suzuki, I., Tada, A., Im, S., and Akcali, C. (1999). The melanocortin-1 receptor and human pigmentation. Ann. N. Y. Acad. Sci. 885, 117–133.

38. Chakraborty, A.K., Funasaka, Y., Slominski, A., Bolognia, J., Sodi, S., Ichihashi, M., and Pawelek, J.M. (1999). UV light and MSH receptors. Ann. N. Y. Acad. Sci. 885, 100–116.

39. Suzuki, I., Im, S., Tada, A., Scott, C., Akcali, C., Davis, M.B., Barsh, G., Hearing, V., and Abdel-Malek, Z. (1999). Participation of the melanocortin-1 receptor in the UV control of pigmentation. J.Investig. Dermatol. Symp. Proc. 4, 29–34.

40. Fuller, B.B., Lunsford, J.B., and Iman, D.S. (1987). Alpha-melanocyte-stimulating hormone regulation of tyrosinase in Cloudman S-91 mouse melanoma cell cultures. J. Biol. Chem. 262, 4024–4033.

41. Hearing, V.J., and Tsukamoto, K. (1991). Enzymatic control of pigmentation in mammals. FASEB J. 5, 2902–2909.

42. Jo, H.Y., Kim, C.K., Suh, I.B., Ryu, S.W., Ha, K.S., Kwon, Y.G., and Kim, Y.M. (2009). Co-localization of inducible nitric oxide synthase and phosphorylated Akt in the lesional skins of patients with melasma. J. Dermatol. 36, 10–16.

43. Thornton, M.J. (2002). The biological actions of estrogens on skin. Exp. Dermatol. 11, 487–502.

44. Tamega Ade, A., Miot, H.A., Moco, N.P., Silva, M.G., Marques, M.E., and Miot, L.D. (2015). Gene and protein expression of oestrogen-b and progesterone receptors in facial melasma and adjacent healthy skin in women. Int. J. Cosmet. Sci. 37, 222–228.

45. Wiedemann, C., Nagele, U., Schramm, G., and Berking, C. (2009). Inhibitory effects of progestogens on the estrogen stimulation of melanocytes in vitro. Contraception 80, 292–298.

46. Famenini, S., Gharavi, N.M., and Beynet, D.P. (2014). Finasteride associated melasma in a caucasian male. J. Drugs Dermatol. 13, 484–486.

47. Vermeulen, A., Giagulli, V.A., De Schepper, P., and Buntinx, A. (1991). Hormonal effects of a 5 alpha-reductase inhibitor (finasteride) on hormonal levels in normal men and in patients with benign prostatic hyperplasia. Eur. Urol. 20 (Suppl1), 82–86.

48. Orme, M.L., Back, D.J., and Ball, S. (1989). Interindividual variation in the metabolism of ethynylestradiol. Pharmacol. Ther. 43, 251–260.

49. Yan, B., Liu, B., Zhu, C.D., Li, K.L., Yue, L.J., Zhao, J.L., Gong, X.L., and Wang, C.H. (2013). microRNA regulation of skin pigmentation in fish. J. Cell Sci. 126, 3401–3408.

50. Kim, N.H., Cheong, K.A., Lee, T.R., and Lee, A.Y. (2012). PDZK1 upregulation in estrogen-related hyperpigmentation in melasma. J. Invest. Dermatol. 132, 2622–2631.

51. Kunisada, T., Lu, S.Z., Yoshida, H. et al. (1998). Murine cutaneous mastocytosis and epidermal melanocytosis induced by keratinocyte expression of transgenic stem cell factor. J. Exp. Med. 187, 1565–1573.

52. Yoshida, M., Takahashi, Y., and Inoue, S. (2000). Histamine induces melanogenesis and morphologic changes by protein kinase A activation via H2 receptors in human normal melanocytes. J. Invest. Dermatol. 114, 334–342.

53. Choi, W., Wolber, R., Gerwat, W., Mann, T., Batzer, J., Smuda, C., Liu, H., Kolbe, L., and Hearing, V.J. (2010). The fibroblast-derived paracrine factor neuregulin-1 has a novel role in regulating the constitutive color and melanocyte function in human skin. J. Cell Sci. 123, 3102–3111.

54. Shin, J., Kim, J.H., and Kim, E.K. (2012). Repeated exposure of human fibroblasts to UVR induces secretion of stem cell factor and senescence. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 26, 1577–1580.

55. Cardinali, G., Kovacs, D., Giglio, M.D., Cota, C., Aspite, N., Amantea, A., Girolomoni, G., and Picardo, M. (2009). A kindred with familial progressive hyperpigmentation-like disorder: implication of fibroblast-derived growth factors in pigmentation. Eur. J. Dermatol. 19, 469–473.

56. Kim, E.H., Kim, Y.C., Lee, E.S., and Kang, H.Y. (2007). The vascular characteristics of melasma. J. Dermatol. Sci. 46, 111–116.

57. Na, J.I., Choi, S.Y., Yang, S.H., Choi, H.R., Kang, H.Y., and Park, K.C. (2013). Effect of tranexamic acid on melasma: a clinical trial with histological evaluation. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 27, 1035–1039.

58. Longstaff, C. (1994). Studies on the mechanisms of action of aprotinin and tranexamic acid as plasmin inhibitors and antifibrinolytic agents. Blood Coagul. Fibrinolysis 5, 537–5.

59. Shin, J.U., Park, J., Oh, S.H., and Lee, J.H. (2013). Oral tranexamic acid enhances the efficacy of low-fluence 1064-nm quality switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser treatment for melasma in Koreans: a randomized, prospective trial. Dermatol. Surg. 39, 435–442.

60. Kanechorn Na Ayuthaya, P., Niumphradit, N., Manosroi, A., and Nakakes, A. (2012). Topical 5% tranexamic acid for the treatment of melasma in Asians: a double-blind randomized controlled clinical trial. J. Cosmet. Laser Ther. 14, 150–154.

61. Kato, H., Araki, J., Eto, H., Doi, K., Hirai, R., Kuno, S., Higashino, T., and Yoshimura, K. (2011). A prospective randomized controlled study of oral tranexamic acid for preventing postinflammatory hyperpigmentation after Q-switched ruby laser. Dermatol. Surg. 37, 605–610.

62. Ikonnikova E.V., Stenko A.G., Korchazhkina N.B. The modern methods for the correction of non-neoplastic melanin hyperpigmentation of the skin and the integrated approach to their treatment. Fizioterapiya, Bal'neologiya i Reabilitatsiya (Russian Journal of the Physical Therapy, Balneotherapy and Rehabilitation). 2017; 16 (2): 84-88. [Иконникова Е.В., Стенько А.Г., Корчажкина Н.Б. Современные методы коррекции и комплексный подход к терапии неопухолевых меланиновых гиперпигментаций кожи. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2017; 16 (2): 84-88].

Сведения об авторах:

Глушкова Мария Владимировна – аспирант 1 года кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Ростовский Государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Ростов-на-Дону, адрес для переписки: 344000 г. Ростов-на-Дону, ул. Филимоновская 241/122, кв.36, тел. +79895279076, mariaglushkova06@gmail.com.

Сидоренко Ольга Анатольевна – зав.кафедрой кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Ростовский Государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Ростов-на-Дону, д.м.н., профессор, адрес для переписки: 344082, г.Ростов-на-Дону, пер.Островского 58А, кв.7, тел. +79034010981, ola_ps@mail.ru.

Ходаченко Илона Юрьевна – студентка VI курса лечебно-профилактического факультета ФГБОУ ВО «Ростовский Государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Ростов-на-Дону, адрес для переписки: 344006, г.Ростов-на-Дону, ул.Соколова 23, кв.39, тел. +79888974089, Rokeilona.e@gmail.com

УДК 612.017.1:616.972

Для ссылки: Пономарева М.В. Хемокины как потенциальные биологические маркеры для оценки патологического процесса, активности заболевания и контроля эффективности терапии при сифилитической инфекции/ Пономарева М.В., Левчик Н.К., Зильберберг Н.В.// Южно-Уральский медицинский журнал. – 2023. – №2. – С. 21-35.

ХЕМОКИНЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА, АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И КОНТРОЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ПРИ СИФИЛИТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Пономарева М.В., Левчик Н.К., Зильберберг Н.В.

Государственное бюджетное учреждение Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», Россия, г. Екатеринбург

CHEMOKINES AS POTENTIAL BIOLOGICAL MARKERS FOR ASSESSING THE PATHOLOGICAL PROCESS, DISEASE ACTIVITY AND MONITORING THE EFFECTIVENESS OF THERAPY IN SYPHILITIC INFECTION

Ponomareva M.V., Levchik N.K., Zilberberg N.V.

Urals Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Yekaterinburg, Russia

РЕЗЮМЕ

Открытия и накопленные знания в области биологии хемокинов за последние годы привели к важным достижениям в изучении иммунобиологических реакций и организации иммунной системы, как в норме, так и при патологии, поэтому исследование хемокинов представляет практический интерес с точки зрения понимания патологического процесса, выявления биомаркеров стадий заболевания, способности контролировать воспаление и реакцию на лечение. В данной статье мы суммировали опыт международных исследований хемокинов при сифилитической инфекции. Несмотря на то, что данные о хемокинах в доступной литературе довольно разнородны и неполны с точки зрения количества хемокинов, протестированных при различных клинических формах, следует отметить, что, во-первых, было продемонстрировано прямое влияние *Treponema pallidum* на экспрессию отдельных хемокинов в экспериментах *in vitro*, во-вторых, большая часть исследований посвящена изучению хемокинового профиля цереброспинальной жидкости в поисках диагностических маркеров сифилитического поражения ЦНС,

предложены конкретные решения, позволяющие повысить диагностическую точность лабораторной диагностики и контроля терапии нейросифилиса.

Ключевые слова: хемокины, сифилис, *Treponema pallidum*

SUMMARY

Discoveries and knowledge accumulated in the field of chemokine biology over the recent years have led to important advances in the understanding of immunobiological reactions and organization of the immune system, both in normal and pathological conditions; therefore, the study of chemokines is of practical interest in terms of understanding the pathological process, identifying biomarkers of disease stages, and the ability to control inflammation and response to treatment. In this article, we have summarized the experience of international chemokine research in syphilitic infection. Although data on chemokines in the available sources are quite heterogeneous and incomplete in terms of the number of chemokines tested in various clinical forms, it should be noted that, firstly, the research had demonstrated the direct effect of Treponema pallidum on the expression of individual chemokines in experiments in vitro, and, secondly, most of the research is devoted to the study of the chemokine profile of the cerebrospinal fluid in search of diagnostic markers of syphilitic damaging of the central nervous system. The article also proposes specific solutions to boost the accuracy of laboratory diagnostics and to improve the neurosyphilis therapy control.

Keywords: chemocines, syphilis, *Treponema pallidum*

В настоящее время решающую роль в лабораторной диагностике сифилитической инфекции, в том числе специфического поражения центральной нервной системы (ЦНС), играет иммунологическое исследование сыворотки крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) на предмет определения сифилис-ассоциированных антител (нетрепонемные и трепонемные тесты). Ведущими специалистами признается необходимость совершенствования лабораторной диагностики, поскольку общепринятые тесты не способны оценить в полной мере степень патологического процесса, активность заболевания и эффективность терапии [1]. Понимание закономерностей иммунобиологических реакций, развивающихся на различных стадиях и при клинических формах заболевания, а также в динамике специфической терапии может стать ключом к совершенствованию лабораторной диагностики и контроля эффективности терапии.

Хемокины участвуют в развитии иммунной системы, воспалительных реакциях, а также во врожденных и приобретенных иммунных реакциях. Открытия и накопленные знания в области биологии хемокинов за последние годы привели к важным достижениям в понимании иммунных реакций и организации иммунной системы. Молекулярная характеристика различных заболеваний человека с использованием генетических исследований показывает, что, несмотря на сложность этого суперсемейства, хемокины обычно проявляют некоторую специфичность в их связи с определенными заболеваниями человека [2, 3]. Специалистами отмечается, что измерение хемокинов позволяет учитывать более точные иммунные реакции в зависимости от возбудителя, и может позволить в будущем поставить диагноз на основе профиля хемокинов, а не идентификации

возбудителя или специфических антител к нему. Кроме того аномально повышенные уровни хемокинов в ЦСЖ пациентов с нейросифилисом могут нарушать проницаемость гематоэнцефалического барьера, способствуя диссеминации *Treponema pallidum*, тем самым играя роль в патогенезе нейросифилиса [4].

Таким образом, хемокины могут рассматриваться как один из потенциальных биологических маркеров для оценки патологического процесса, активности заболевания и контроля эффективности терапии при сифилитической инфекции.

Хемокины.

Хемокины (или хемотаксические цитокины) представляют собой большое семейство небольших секретируемых белков, которые наиболее известны своей способностью стимулировать миграцию различных клеток, в частности лейкоцитов, играют фундаментальную роль в онтогенезе, гомеостазе, иммунном надзоре, воспалении, защите от инфекции, восстановлении тканей, а также врожденном и адаптивном иммунитете. Практически все заболевания тем или иным образом связаны с хемокинами и их рецепторами, некоторые более заметно, чем другие. Общепризнано, что точный профиль цитокинов/хемокинов в конкретной ткани будет зависеть от природы индуцирующих стимулов, фазы ответа пациента, поэтому исследование хемокинов представляет научный интерес с точки зрения понимания патологического процесса, выявления биомаркеров стадий заболевания, способности контролировать воспаление и реакцию на лечение. В настоящее время исследования хемокинового профиля находится на стадии накопления фактического материала и касаются широкого спектра нозологических форм (онкологические, неврологические, аллергические, сердечно-сосудистые, дерматологические, аутоиммунные, инфекционные заболевания).

Первый хемокин был открыт в конце 1980-х годов. Номенклатура хемокинов вначале создавалась стихийно, что вызывало большие трудности в связи с наличием у многих хемокинов синонимов. В 2000 году была введена систематическая номенклатура, основанная на строении белковой молекулы, а именно взаимного расположения цистеиновых остатков (обозначается как C), которые образуют дисульфидные связи и наличию/отсутствию между ними аминокислотных остатков (обозначается как X). Выделяют 4 группы хемокинов, (т.е. CC, CXC, CX3C и XC), за которым следует буква L (обозначающая «лиганд») и затем номер в соответствии с тем, когда ген был впервые выделен [2]. В настоящее время у человека идентифицировано 17 хемокинов группы CXC, 28 – группы CC, 2 – группы XC и 1 – группы CX3C. Далее в статье будут указаны названия хемокинов, согласно современной номенклатуре, в скобках указаны исторически сложившиеся синонимы.

Рецепторы хемокинов в пределах группы сходны между собой и отличаются от рецепторов другой группы, соответственно хемокины разных групп различаются спектром мишеней. Выделяют 10 рецепторов CC-хемокинов (CCR1-10), 7 рецепторов CXC-хемокинов (CXCR1-7) и 2 рецептора XC-хемокинов (XCR1-2), 1 рецептор CX3C хемокина (CX3CR1). В большинстве случаев с одним и тем же рецептором взаимодействует несколько хемокинов (например CCR3), некоторые рецепторы имеют один лиганд. Таким образом, с одной стороны, системе хемокинов свойственна некоторая избыточность, когда

один и тот же хемокин может взаимодействовать с несколькими рецепторами, и наоборот, а также один и тот же рецептор может экспрессироваться разными типами клеток. С другой стороны, последние исследования показали, что система хемокинов фактически основана на специфичности функции рецептора и лиганда, которая обеспечивается рядом механизмов. К ним относятся дифференциальная экспрессия рецепторов и лигандов в зависимости от локализации и индуктора биологического процесса, особенности передачи сигнала, когда разные лиганды, связываясь с одним и тем же рецептором, могут давать разные биологические результаты; дифференциальное взаимодействие с гликозаминогликанами, присутствующими в сосудистом и тканевом внеклеточном матриксе, которое обеспечивает локализацию хемокинов и их защиту от протеолиза, реализуя формирование градиента концентрации в тканях. Таким образом, на сегодняшний день сформировано убеждение, что каждый хемокиновый рецептор и лиганд играют вполне определенную роль в реализации иммунобиологических сценариев заболевания [5].

По функциональной роли выделяют гомеостатические хемокины и провоспалительные хемокины. Гомеостатические хемокины отвечают за распределение клеток (прежде всего лимфоцитов) по лимфоидным органам, определяют миграцию клеток иммунной системы в процессе их созревания, что обеспечивает состав лимфоидных органов при непрерывной рециркуляции лимфоцитов во время иммунного надзора, например, хоуминг лимфоцитов в лимфатические узлы. Одной из функций гомеостатических хемокинов является мониторинг инвазии патогенов путем взаимодействия с антигенпрезентирующими клетками в тканях. К этим цитокинам относят CXCL12, CXCL13, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL22, CCL25, CCL27, CCL28, а также CX3CL, XCL1 и XCL2. Остальные хемокины (подавляющее большинство) относят к группе провоспалительных, поскольку они отвечают за активацию клеток и привлечение их в очаг воспаления. Хемокины этих групп различаются условиями синтеза и секреции. Гомеостатические цитокины секретируются постоянно, обычно стромальными и эндотелиальными, иногда дендритными клетками, реже – самими лимфоцитами. Провоспалительные хемокины продуцируются миелоидными (моноциты, макрофаги) и эндотелиальными клетками после их активации, в очагах воспаления в синтезе хемокинов участвуют и активированные эпителиальные клетки. Хотя эти хемокины преимущественно индуцибельные, они могут нарабатываться заранее, храниться в гранулах (в нейтрофилах, эозинофилах, цитотоксических Т-клетках) и выбрасываться при дегрануляции клетки. Воспалительные хемокины вносят основной вклад в рекрутирование популяций лейкоцитов, необходимых для удовлетворения иммунологических потребностей пораженных тканей, и регулируют любые нелейкоцитарные тканевые клетки (эпителиальные, мезенхимальные и/или эндотелиальные), конститутивно или индуцируемо экспрессирующие хемокиновые рецепторы. Также существуют хемокины, стимулирующие образование новых кровеносных сосудов (ангиогенез), которые способствуют проникновению клеток в ткани и доставляют специфические сигналы для созревания клеток, играя важную роль в развитии.

Хемокиновые рецепторы обычно экспрессируются конститутивно, т.е. перемещение клеток при воспалении ограничено не рецепторным аппаратом клеток, а секретируемыми хемокинами. Спектры реактивности рецепторов провоспалительных хемокинов

обычно широки и сильно перекрываются, однако они все-таки обладают некоторым своеобразием. Это определяет разнообразие клеток, привлекаемых в очаг при различных типах воспаления (острое, хроническое, классическое макрофагальное или аллергическое эозинофильное и т.д.). Кроме того, многие нелейкоцитарные типы клеток, включая нейроны, астроциты, эпителиальные клетки, мезенхимальные клетки и эндотелиальные клетки, могут экспрессировать хемокиновые рецепторы и реагировать на хемокины различными способами, например, многие хемокины непосредственно регулируют ангиогенез, при этом отдельные субпопуляции проявляют отрицательную или положительную ангиогенную активность [2].

Несмотря на то, что хемокины проявляют множественные эффекты и имеют перекрывающиеся функции, тем не менее, большинство из них обладают уникальными свойствами и проявляют некоторую специфичность для многих заболеваний различной этиологии, что подтверждает их роль в качестве потенциальных биомаркеров [5].

Treponema pallidum

T. pallidum не выделяет экзотоксинов, а липополисахариды внешней мембраны не обладают эндотоксиновой активностью. Считается, что повреждение тканей и первичные клинические симптомы, вызванные сифилисом, возникают в результате воспалительной реакции хозяина. Кроме того, известно, что патогены используют различные стратегии, чтобы избежать элиминации в результате воспалительной реакции хозяев, в том числе ослабить секрецию воспалительных факторов или заставить хозяев секретировать только цитокины, полезные для патогенов. Серия опытов *in vitro* продемонстрировала, что *T.pallidum* может играть решающую роль в воспалительном ответе путем прямой и опосредованной индукции синтеза хемокинов и рекрутирования иммуноцитов в очаги воспаления. Так, рекомбинантные белки TpF1 [6], Tp92 [7], Tp0768 [8] *T. pallidum* инициируют синтез провоспалительного хемокина CXCL8 (синоним IL-8), главной функцией которого является, с одной стороны, обеспечение экстравазации нейтрофилов и их направленной миграции в очаг воспаления, с другой стороны, индуцирование пролиферации, миграции и канальцевой организации эндотелиальных клеток, что, в конечном счете, вызывает васкуляризацию инфицированных тканей, способствует пролиферации сосудов кожи и слизистых оболочек у пациентов с сифилисом, увеличивает проницаемость сосудов и благоприятствует распространению *T. pallidum* по всему организму через кровеносные сосуды. Кроме того, было показано, что TpF1-специфические Т-клетки пациентов с третичным сифилисом стимулируют моноциты и эндотелиальные клетки к высвобождению хемокинов CXCL8(IL-8) и CCL-20(LARC), что также способствует воспалению сосудов и играет патогенную роль в развитии атеросклеротических поражений. В настоящее время рассматривается возможность терапевтической стратегии, направленной на ингибирование активности хемокина CXCL8(IL-8), для предотвращения воспаления сосудов, ангиогенеза и сердечно-сосудистых осложнений при сифилисе [6].

Рекомбинантные белки *T. pallidum* Tp0965 и Tp17, Tp47 могут активировать эндотелиальные клетки сосудов и повышать секрецию провоспалительного хемоаттрактант-

ного белка-1 моноцитов CCL2 (MCP-1) [9,10,11]. Было доказано, что именно стимулированная *T. pallidum* транскрипция гена и повышение уровня CCL2(MCP-1) играют важную роль в миграции и активации моноцитов в супернатанте культуры (TPH1) и зависят от времени инкубации и дозы микроорганизма [12]. CCL2(MCP-1) является ключевым хемотаксическим фактором, который связан с патогенезом заболеваний, характеризующихся моноцитарными инфильтратами и играет важную роль в заживлении ран, регуляции миграции эндотелиальных клеток и ангиогенеза, а также миграции и инфильтрации иммунных эффекторных клеток. Эти клетки включают Т-лимфоциты памяти, моноциты и естественные клетки-киллеры (NK-клетки), но не нейтрофилы или эозинофилы.

Также в экспериментах *in vitro* было продемонстрированно, что инкубация культуры человеческих моноцитов с двумя видами спирохет *Treponema pallidum* (штамм Nichols) или *Borrelia garinii* (штамм PBi) в сравнении с пневмококками (*S. pneumoniae* ATCC 33400) приводит к дозозависимой секреции CXCL13 (синонимы BCA, BLC) в моноцитах, что подразумевает наличие общего спирохетального мотива индуктора экспрессии CXCL13, и делает перспективным определение CXCL13(BCA, BLC) в качестве раннего маркера воспаления ЦНС у пациентов с данными спирохетозами [13].

Таким образом, результаты исследований, посвященных изучению прямого действия антигенов *T. pallidum* на индукцию синтеза хемокинов, не только позволяют уточнить патогенез заболевания, но и напрямую связать повышение уровня хемокинов с присутствием патогена.

Ранний сифилис

Учитывая тот факт, что хемокины и их рецепторы являются важными элементами избирательного привлечения и активации различных субпопуляций лейкоцитов, широко используется подход изучения уровней определенных групп хемокинов для понимания иммунобиологических реакций при патологических состояниях. Используя парадигму “Th1/Th2 дихотомии адаптивного иммунного ответа” (направленность иммунного ответа в сторону клеточной (Th1) или гуморальной (Th2) защиты) коллектив авторов провел исследование уровней хемокинов Т-хелперов I типа (Th1) (CXCL9(MIG), CXCL10 (IP10) CXCL11(ITAC)) и 2 типа (Th2) (CCL17 (TARC), CCL22 (MDC)) в периферической крови у пациентов с ранними формами сифилиса (22 первичный сифилис, 34 вторичный сифилис, группа сравнения 20 здоровых лиц). По сравнению с группой здоровых лиц, ранний сифилис характеризовался высокими уровнями плазменных хемокинов как Th1, так и Th2 лимфоцитов. Различие между первичным и вторичным сифилисом заключалось в том, что при вторичном сифилисе наблюдали более высокие значения уровней плазменных Th1 интерферон гамма (IFN-γ)-зависимых хемокинов (CXCL9(MIG), CXCL10 (IP10) CXCL11(ITAC)), тогда как уровень хемокинов для Th2 лимфоцитов (CCL17 (TARC), CCL22 (MDC)) статистически не различался [14]. Учитывая тот факт, что вторичный сифилис характеризуется генерализованной диссеминацией возбудителя в организме по лимфатическим и кровеносным сосудам, вызывающей нарастание воспалительной реакции, представляется логичным увеличение доли так называемого «клеточного иммунитета». Известно, что хемокины CXCL9(MIG), CXCL10 (IP10)

CXCL11(ITAC) в основном продуцируются раковыми клетками, эндотелиальными клетками, фибробластами и моноцитами и обычно экспрессируются на низких уровнях в гомеостатическом состоянии, но активируются при стимуляции провоспалительными цитокинами, такими как TNF-α и IFN-γ. Повышенные уровни данных хемокинов ассоциированы также патофизиологией ряда заболеваний нервной системы, системы кровообращения, а также аутоиммунных нарушений. Основной рецептор данных хемокинов CXCR3 экспрессируется не только циркулирующими иммунными клетками в крови, но встречается на нелейкоцитарных клетках в тканях ЦНС, сердца, кровеносных сосудах, печени, почек, кожи [2]. Общепринято, что сигнальная ось CXCL9,-10,-11/CXCR3 модулирует поляризацию и активацию иммунных клеток и направляет иммунные клетки к их фокальным участкам, которые включают, среди прочего, макрофаги, цитотоксические лимфоциты и NK-клетки. Так при изучении транскрипционного профиля, включающего 7 хемокинов (CCL2(MCP-1), CCL3(MIP-1a), CCL5 (RANTES), CCL19(ELC), CXCL8(IL-8), CXCL10 (P-10, CRG-2), CXCL11 (I-TAC, IP-9)), **пункционных биоптатов кожи** из вторичных очагов сифилиса (n=12) и здоровой кожи неинфицированных лиц (n = 3), было установлена статистически значимая сверх экспрессия 6 (кроме CXCL8(IL-8)) хемокинов, с максимальными значениями для двух гамма IFN-индуцируемых хемокинов, CXCL10 (IP-10) и CXCL11 (IP-9) в биоптатах поражений. Биоптаты кожи, содержащие *T. pallidum* и значительное количество Тр-ДНК, имели большое количество макрофагов (CD68+), относительное увеличение CD8+ Т-клеток по сравнению с CD4+ Т-клетками и были обогащены CD56+ NK-клетками. Повреждения кожи содержали транскрипты цитокинов (IFN-γ, TNF-α), хемокинов (CCL2, CXCL10), маркеров активации макрофагов и дендритных клеток (CD40, CD86), Fc-опосредованных рецепторов фагоцитоза (FcγRI, FcγR3), IFN-β и эффекторных молекул, связанных с цитотоксическими ответами CD8 и NK-клеток [15].

Кроме того, повышенные уровни провоспалительных хемокинов CXCL9(MIG), CXCL10 (IP10) CXCL11(ITAC) ассоциированы также с патофизиологией ряда заболеваний нервной системы, системы кровообращения, а также аутоиммунных нарушений [3], поэтому повышенные уровни данных хемокинов при вторичном сифилисе могут быть также ассоциированы и с полиорганными нарушениями, вероятными для данной клинической формы.

Серорезистентность

Серорезистентность (стойкое сохранение положительных нетрепонемных тестов без тенденции к снижению титров антител в течение 12 месяцев после окончания специфической терапии по поводу ранних форм сифилиса) остается проблемой современной сифилидологии. Несмотря на многочисленные исследования, до сих пор причины и механизмы развития данного состояния остаются невыясненными, остается актуальным поиск биологических маркеров для прогнозирования данного состояния. Изучение хемокинового профиля сыворотки крови пациентов с серорезистентностью выявило значительное повышение уровней провоспалительных хемокинов CXCL8 (IL-8), CXCL9(MIG) и CXCL10(IP10) по сравнению с неинфицированными людьми, однако

уровень CCL2 (MCP-1) у пациентов с серорезистентностью заметно не отличался от такового здоровых людей, что может указывать на значимость данного хемокина на стадии острой инфекции, но не на стадии серорезистентности. Авторами был сделан вывод, что исследование данных хемокинов в сыворотке крови может быть полезным для прогнозирования состояния серорезистентности [16].

Реинфекция

Реинфекция представляет определенные проблемы, связанные с увеличением вероятности как бессимптомного течения сифилиса, так и развития серорезистентности после адекватной специфической терапии. В недавнем исследовании [17] была выдвинута гипотеза, что реинфекция сифилиса связана с ослабленным иммунным ответом по сравнению с ранними эпизодами у одного и того же человека. В том числе было продемонстрировано при парном сравнении уровня провоспалительных хемокинов CXCL8 (IL-8), CXCL10(IP10), CCL2(MCP-1), CCL3(MIP-1a), CCL4(MIP-1P) на исходном уровне и при повторном заражении с участием 11 человек (10 человек с ВИЧ коинфекцией) с повторными эпизодами (реинфекцией) сифилиса, что повторное заражение не сопровождается повышением уровня данных хемокинов, более того фиксировали более низкие концентрации интерферона IFNα и хемокина CCL4(MIP-1P). Несмотря на то, что данное исследование имеет значительные ограничения, результаты представляют определенный интерес, поскольку свидетельствуют о том, что каждый эпизод сифилиса оказывает аддитивное влияние на развитие иммунитета, не исключают вероятность развития определенной степени иммунитета к заражению *T. pallidum*.

Нейросифилис.

Диагностика нейросифилиса все еще остается сложной задачей, несмотря на разнообразие существующих и разрабатываемых тестов, до сих пор нет единого мнения относительно диагностических критериев этого заболевания, кроме того для правильной идентификации состояния необходима высокая степень настороженности врача. В настоящее время в дополнение к классическому анализу ЦСЖ специалистами предлагаются новые технологии, в частности, измерение уровня хемокинов. Измерение содержания хемокинов показывает высокие значения чувствительности – от 50 до 88%, и также сохраняет высокие значения специфичности – от 69 до 99%. Актуальность данной методики заключается в возможности выявления специфических изменений в ЦНС, различения инфекционных и неинфекционных стрессовых моделей. Кроме того, учитывая более точные иммунные ответы в зависимости от агента, иммунный профиль, присутствующий в ЦСЖ, может позволить в будущем ставить диагноз на основе профиля хемокинов, а не идентификации агента или специфических антител к нему [4].

Одним из самых изученных хемокинов при нейросифилисе является хемокин CXCL13, также известный как хемокин 1, привлекающий В-клетки, или хемоаттрактант В-лимфоцитов. Считается, что хемокины и цитокины CXCL13, CXCL12, CCL19, CCL21, BAFF и APRIL играют роль в рекрутировании В-клеток, однако CXCL13 является основной детерминантой рекрутирования В-клеток в компартмент ЦНС при различных нейровоспалительных заболеваниях (рассеянный склероз, нейроборрелиоз, нейросифи-

лис), повышенные уровни которого в ЦСЖ скорее отражают сильный гуморальный иммунный ответ в компартменте ЦНС, чем являются специфическими для конкретного заболевания [18]. Кроме того, CXCL13, по-видимому, играет роль в формировании эктопических лимфоидных тканей в ЦНС при хронических воспалительных заболеваниях [19]. CXCL13 секретируется несколькими типами клеток, включая В-клетки, моноциты, дендритные клетки, нервные клетки и клетки микроглии. Липопротеины *T.pallidum* и *Borrelia garinii* имеют решающее значение для индукции синтеза CXCL13 [13], уровень которого может быть повышен на ранних фазах инфекций до появления специфических антител в ЦСЖ [20]. Различные исследовательские группы выявили высокий уровень данного хемокина в ЦСЖ при поражении ЦНС при сифилитической инфекции, сходный с таковым при нейроборрелиозе, но значительно отличающийся по сравнению с другими заболеваниями ЦНС и сифилитической инфекцией без поражения ЦНС. По данным одних авторов, высокий уровень CXCL13 в ЦСЖ не различался в зависимости от наличия/отсутствия клинических симптомов нейросифилиса, наличия ВИЧ-коинфекции [21, 22], по данным других, наиболее высокие значения характерны для позднего нейросифилиса с симптомами [20]. Относительно содержания хемокина CXCL13 в **сыворотке** крови различных групп пациентов с сифилитической инфекцией получены противоречивые результаты [20, 21, 23].

Независимыми исследовательскими группами были представлены данные, которые свидетельствуют о значительном снижениии уровня данного хемокина в ЦСЖ в процессе специфической антибактериальной терапии нейросифилиса [20, 24, 25], что позволяет, с одной стороны, рассматривать хемокин CXCL13 как маркер эффективности терапии, с другой стороны, объяснить некоторые расхождения в результатах исследований (абсолютная концентрация хемокина), поскольку пациенты с подозрением на нейросифилис зачастую уже имеют антибактериальную терапию сифилиса в анамнезе.

Исследование корреляционных связей выявили положительную корреляцию уровня хемокина CXCL13 в ЦСЖ с количеством В-клеток ЦСЖ, индексами иммуноглобулинов [19], слабую корреляцию с уровнем белка и нетрепонемных тестов (VDRL) в ЦСЖ [20], противоречивые данные с общим цитозом ЦСЖ [13, 20, 21, 26].

Несмотря на то, что присутствие CXCL13 в ЦСЖ не является специфичным для нейросифилиса [13], специалистами признается роль хемокина CXCL13 как дополнительного потенциального маркера для диагностики нейросифилиса, особенно для диагностики асимптомного нейросифилиса у ВИЧ-инфицированных пациентов [25]. На сегодняшний день консенсуса о едином пороговом уровне CXCL13 не достигнуто, каждое исследование предлагает разные пороговые значения [20, 21, 22, 27, 28, 29, 30].

С целью профилирования ЦСЖ и скрининга новых биомаркеров для диагностики нейросифилиса у ВИЧ-отрицательных пациентов с сифилисом использовалась матрица из 36 хемокинов в ЦСЖ 9 пациентов с нейросифилисом (5 с симптоматическим нейросифилисом, 4 с асимптомным нейросифилисом) и 7 пациентов без нейросифилиса (1 с первичным сифилисом, 3 с вторичным сифилисом, 3 со скрытым сифилисом). Интересным фактом является то, что из 36 хемокинов только хемокины CXCL12α и CCL22 не были обнаружены во всех исследуемых образцах ЦСЖ. Сравнительный анализ показал,

что для пациентов с установленным диагнозом «нейросифилис» в ЦСЖ помимо высокого уровня хемокина CXCL13(BCA, BLC) также характерны максимально высокие уровни провоспалительных хемокинов CXCL8(IL8) и CXCL10(IP-10), и низкие значения для хемокинов CCL20, CCL15 и CXCL5 по сравнению с таковыми у пациентов с исключенным диагнозом «нейросифилис». Данные результаты были подтверждены на более крупной выборке (пациентов с нейросифилисом (n = 191) и пациентов без нейросифилиса (n = 123)) и с использованием метода иммуноферментного анализа. Было установлено, что в ЦСЖ уровни CXCL10 и CXCL8, также как и хемокин CXCL13, положительно коррелируют с концентрацией белка и титром нетрепонемных тестов в ЦСЖ (VDRL) у пациентов с нейросифилисом, и их уровень, в отличие от «классических» тестов, достаточно быстро снижается после антибактериальной терапии, что обуславливает их использование для мониторинга ответа на лечение и дифференциации активной инфекции от перенесенной инфекции. Авторами предложены диагностические модели, сочетающие уровни хемокинов CXCL13, CXCL10 и CXCL8 в ЦСЖ и их соотношений ЦСЖ/сыворотка, позволяющие повысить точность диагностики особенно асимптомного нейросифилиса [20]. В более позднем исследовании также было подтверждено, что содержание хемокинов CXCL10 и CXCL8 в ЦСЖ у пациентов с нейросифилисом значительно выше не только по сравнению с пациентами без признаков сифилитического поражения ЦНС, но и в сравнении с пациентами с заболеваниями нервной системы невоспалительного генеза [31].

Хемокины CXCL10 и CXCL8 являются воспалительными хемокинами. CXCL10 индуцируется IFN-γ, который может усиливать врожденную противомикробную защиту, хемоаттрактирует мононуклеарные клетки и способствует адгезии Т-клеток [32]. В опытах *in vitro* было показано, что хемокин CXCL10(IP-10) является основным хемотаксическим фактором для NK-клеток в головном мозге, которые в свою очередь опосредуют повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера [32]. Хемокин CXCL8(IL8) может усиливать продукцию металлопротеаз микроглиального матрикса, приводя к разрушению гематоэнцефалического барьера и инвазии воспалительных клеток, тем самым усиливая воспалительный каскад, который способствует повреждению нервов [33]. Было показано, что повышенные уровни хемокинов CXCL8(IL8), CXCL10(IP-10) в ЦСЖ ассоциированы с когнитивными нарушениями ВИЧ-инфицированных пациентов [34].

В другом исследовании, также используя мультиплексный иммуноанализ при сравнении содержания 38 хемокинов в образцах ЦСЖ пациентов с сифилисом (4 пациента с диагнозом нейросифилис и 4 пациента с диагнозом сифилис (исключен нейросифилис)) было обнаружено, что помимо высоких уровней хемокинов CXCL13(BCA, BLC), CXCL8(IL8), CXCL10(IP-10), также были повышены уровни хемокинов CCL24 (Eotaxin-2), и CXCL7(NAP-2) у пациентов с нейросифилисом. На более крупной выборке (93 пациентов с сифилисом) было подтверждено, что уровни хемокинов CCL24(Eotaxin-2) и CXCL7(NAP-2) в ЦСЖ были статистически значимо выше у пациентов с нейросифилисом не зависимо от стадии заболевания. При сравнении уровней CCL24(Eotaxin-2) и CXCL7(NAP-2) в сыворотке крови пациентов в зависимости от диагноза «нейросифилис» было установлено статистически значимое снижение уровня хемокина

CXCL7(NAP-2) у пациентов с нейросифилисом, причем статистически значимые низкие значения наблюдали в группе пациентов с паренхиматозным нейросифилисом. В остальном, у пациентов с установленным диагнозом «нейросифилис» уровни CCL24(Eotaxin-2) и CXCL7(NAP-2) в ЦСЖ и сыворотке существенно не отличались на разных стадиях заболевания. Корреляционный анализ уровней CCL24(Eotaxin-2) и CXCL7(NAP-2) в ЦСЖ и концентрации общего белка в ЦСЖ, количества клеток в ЦСЖ, титра нетрепонемных тестов (VDRL в ЦСЖ, RPR в сыворотке крови) показал, что содержание CXCL7(NAP-2) было статистически значимо и положительно связано только с общей концентрацией белка, тогда как уровень CCL24(Eotaxin-2) не коррелировал ни с одним из перечисленных показателей. Анализируя диагностический потенциал данных хемокинов, авторы пришли к заключению, что уровни CCL24(Eotaxin-2) и CXCL7(NAP-2) в ЦСЖ и сыворотке, учитывая их значения чувствительности и специфичности, имеют умеренную диагностическую эффективность для диагностики нейросифилиса [35].

Учитывая тот факт, что при сифилитическом поражении ЦНС в ЦСЖ наблюдается в большей степени лимфоцитарный плеоцитоз, интересным представляется факт, что хемокин CCL24, также известный как эотаксин-2, является хемокином, который помимо стимуляции эндотелиальных клеток сосудов, моноцитов и хелперных Т-клеток, способствует привлечению эозинофилов в места воспалительных реакций при паразитарных инфекциях, а также при аллергических, аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях. Также существуют данные, что данный хемокин не только способствует инфильтрации эозинов в ткани, но и является дозозависимым фактором выживания их в локальных очагах воспаления [36]. Высокие уровни CCL24 в ЦСЖ, независимо от его содержания в сыворотке, у пациентов с нейросифилисом могут свидетельствовать о рекрутировании эозинофилов в ЦНС и, таким образом, играть роль в патогенезе нейросифилиса. Хемокин CXCL7, также известный как NAP-2, играет решающую роль в организации рекрутирования нейтрофилов в ответ на повреждение сосудов и перекрестное взаимодействие нейтрофилов и тромбоцитов. В свою очередь продукция воспалительных хемокинов нейтрофилами в очаге воспаления усиливает и поляризует иммунный ответ, а экспрессия CCR7 и CXCR4 направляет миграцию нейтрофилов к дренирующим лимфатическим узлам для презентации антигена [37]. Известно, что нейтрофилы обладают амбивалентным, как хелперным, так и супрессорным, воздействием на клетки врожденного и адаптивного иммунитета, что свидетельствует об их важной иммунорегуляторной роли как в условиях гомеостаза, так и при различных видах патологии [38]. Таким образом, повышенные уровни хемокинов CCL24(Eotaxin-2) и CXCL7(NAP-2) в ЦСЖ представляют интерес для дальнейшего изучения роли эозинофилов и нейтрофилов при нейросифилисе.

Интересными представляются результаты исследования уровня хемокинов CXCL10(IP-10), CCL2 (MCP-1) в ЦСЖ у ВИЧ-инфицированных пациентов с сифилитической инфекцией. Содержание данных хемокинов было значительно выше у лиц с нейросифилисом по сравнению с лицами с неосложненным сифилисом, однако было установлено, что более высокие показатели данных хемокинов ассоциированы с наличием когнитивных нарушений не зависимо от наличия сифилитического поражения

ЦНС [39]. Однако следует отметить, что если повышение уровня хемокинов CXCL10(IP-10) также наблюдалось и у ВИЧ-отрицательных пациентов с нейросифилисом [20], то активация CCL2 (MCP-1) в ЦСЖ при нейросифилисе может быть уникальной для ВИЧ-инфицированных пациентов [40].

Хемокин CCL2 или моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1) является важным хемокином, который играет решающую роль в ряде патологических состояний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, патологии головного мозга, заболевания костей и суставов, респираторные инфекции, рак и дисфункция эндотелия. Основными источниками являются эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки, моноциты/макрофаги, фибробласты, астроциты и клетки микроглии, которые направляют миграцию и инфильтрацию моноцитов, микроглии, Т-лимфоцитов памяти в места повреждения и инфицирования при различных нарушениях. Ассоциации данного хемокина с когнитивными нарушениями были выявлены при болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера и рассеянным склерозе [3,41].

Суммируя опыт международных исследований хемокинов при сифилитической инфекции, следует отметить, что, во-первых, было продемонстрировано прямое влияние *T. pallidum* на экспрессию отдельных хемокинов в экспериментах *in vitro*, во-вторых, большая часть исследований посвящена изучению хемокинового профиля ЦСЖ в поисках диагностических маркеров сифилитического поражения ЦНС, предложены конкретные решения, позволяющие повысить диагностическую точность лабораторной диагностики и контроля терапии нейросифилиса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что хемокины относятся к числу наиболее активно изучаемых биологически активных молекул, за последнее десятилетие более 60 000 работ было опубликовано по данной тематике в мировом научном сообществе, однако исследование хемокинов при сифилитической инфекции единичны и фрагментарны. Данные о хемокинах в доступной литературе довольно разнородны и неполны с точки зрения количества хемокинов, протестированных при различных клинических формах. Кроме того, исследования носят региональный характер, проводились на относительно небольших гетерогенных когортах, что возможно создаст проблемы при воспроизведении и сравнении результатов будущих исследований. Сифилис – уникальное инфекционное заболевание с различными стадиями и проявлениями клинических форм, поэтому необходимо использовать системный подход, чтобы иметь хорошо описанный профиль хемокинов в норме и при различных сценариях развития заболевания. Такой подход, безусловно, даст новое представление о патогенезе заболевания, на доказательной основе позволит выделить новые маркеры для оценки патологического процесса, активности заболевания и контроля эффективности терапии при сифилитической инфекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Potekaev N.N., Frigo N.V., Dmitriev G.A. et al. Laboratory diagnosis of syphilis. Current approaches and perspectives. Part II. Indirect (serological) diagnostic methods. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya 2022; 21(3): 271-280. [Потекаев Н.Н., Фриго Н.В., Дмитриев Г.А. и др. Лабораторная диагностика сифилиса. Современные подходы и перспективы. Часть II. Непрямые (серологические) методы диагностики. Клиническая дерматология и венерология 2022; 21(3): 271-280].

2. Hughes C.E., Nibbs R.J.B. A guide to chemokines and their receptors. FEBS J 2018; 285(16): 2944-2971.

3. Li H., Wu M., Zhao X. Role of chemokine systems in cancer and inflammatory diseases. Med Comm 2020 2022; 3(2): e147.

4. Boog G.H.P., Lopes J.V.Z., Mahler J.V. et al. Diagnostic tools for neurosyphilis: a systematic review. BMC Infect Dis 2021; 21(1): 568.

5. Dyer D.P. Understanding the mechanisms that facilitate specificity, not redundancy, of chemokine-mediated leukocyte recruitment. Immunology 2020; 160(4): 336-344.

6. Pozzobon T., Facchinello N., Bossi F. et al. Treponema pallidum (syphilis) antigen TpF1 induces angiogenesis through the activation of the IL-8 pathway. Sci Rep 2016; 6: 18785.

7. Luo X., Zhang X., Gan L. et al. The outer membrane protein Tp92 of Treponema pallidum induces human mononuclear cell death and IL-8 secretion. J Cell Mol Med 2018; 22(12): 6039-6054.

8. Li W., Zhou X., Cai J. et al. Recombinant Treponema pallidum protein Tp0768 promotes proinflammatory cytokine secretion of macrophages through ER stress and ROS/NF-κB pathway. Appl Microbiol Biotechnol 2021; 105(1): 353-366.

9. Zhang R.L., Wang Q.Q., Zhang J.P., Yang L.J. Tp17 membrane protein of Treponema pallidum activates endothelial cells in vitro. Int Immunopharmacol 2015; 25: 538-544.

10. Zhang R.L., Zhang J.P., Wang Q.Q. Recombinant Treponema pallidum protein Tp0965 activates endothelial cells and increases the permeability of endothelial cell monolayer. PloS One 2014; 9: e115134.

11. Gao Z.X., Liu D., Liu L.L. et al. Recombinant Treponema pallidum protein Tp47 promotes the migration and adherence of THP-1 cells to human dermal vascular smooth muscle cells by inducing MCP-1 and ICAM-1 expression. Exp Cell Res 2019; 381(1): 150-162.

12. Gao Z.X., Liu L.L., Lin L.R. et al. Treponema pallidum Induces the Secretion of HDVSMC Inflammatory Cytokines to Promote the Migration and Adhesion of THP-1 Cells. Front Cell Infect Microbiol 2019; 9: 220.

13. Rupprecht T.A., Kirschning C.J., Popp B. et al. Borrelia garinii induces CXCL13 production in human monocytes through Toll-like receptor 2. Infect Immun 2007; 75: 4351-4356.

14. Zhu A., Wang C., Sun H. et al. Circulating levels of Th1- and Th2-chemokines increase in patients with early syphilis. Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi 2017; 33(3): 380-383.

15. Cruz A.R., Ramirez L.G., Zuluaga A.V. et al. Immune evasion and recognition of the syphilis spirochete in blood and skin of secondary syphilis patients: two immunologically distinct compartments. PLoS Negl Trop Dis 2012; 6(7): e1717.

16. Dong X., Zhang J., Yang F. et al. CXCL8, CXCL9, and CXCL10 serum levels increase in syphilitic patients with seroresistance. J Clin Lab Anal 2021; 35(11): e24016.

17. Kenyon C., Osbak K.K., Crucitti T., Kestens L. Syphilis reinfection is associated with an attenuated immune profile in the same individual: a prospective observational cohort study. BMC Infect Dis 2018; 18(1): 479.

18. Kowarik M.C., Cepok S., Sellner J. et al. CXCL13 is the major determinant for B cell recruitment to the CSF during neuroinflammation. J Neuroinflammation 2012; 9: 93.

19. Yu Q., Cheng Y., Wang Y. et al. Aberrant Humoral Immune Responses in Neurosyphilis, CXCL13/CXCR5 Play a Pivotal Role for B-Cell Recruitment to the Cerebrospinal Fluid. J Infect Dis 2017; 216: 534-544.

20. Wang C., Wu K., Yu Q. et al. CXCL13, CXCL10 and CXCL8 as Potential Biomarkers for the Diagnosis of Neurosyphilis Patients. Sci Rep 2016; 6: 33569.

21. Marra C.M., Tantalo L.C., Sahi S.K. et al. CXCL13 as a cerebrospinal fluid marker for neurosyphilis in HIV-infected patients with syphilis. Sex Transm Dis 2010; 37: 283-287.

22. Mothapo K.M., Verbeek M.M., van der Velden L.B. et al. Has CXCL13 an added value in diagnosis of neurosyphilis? J Clin Microbiol 2015; 53: 1693-1696.

23. Zeng Y.L., Lin Y.Q., Zhang N.N. et al. CXCL13 chemokine as a promising biomarker to diagnose neurosyphilis in HIV-negative patients. Springer Plus 2016; 5: 743.

24. Rupprecht T.A., Plate A., Adam M. et al. The chemokine CXCL13 is a key regulator of B cell recruitment to the cerebrospinal fluid in acute Lyme neuroborreliosis. J. Neuroloinflamm 2009; 6: 42.

25. Hu R., Lu C., Lu S. et al. Value of CXCL13 in diagnosing asymptomatic neurosyphilis in HIV-infected patients. Int J STD AIDS 2016; 27: 141-146.

26. Yan Y., Wang J., Qu B. et al. CXCL13 and TH1/Th2 cytokines in the serum and cerebrospinal fluid of neurosyphilis patients. Medicine 2017; 96: e8850.

27. Li D., Huang X., Shi M. et al. Diagnostic role of CXCL13 and CSF serology in patients with neurosyphilis. Sex Transm Infect 2021; 97(7): 485-489.

28. Dersch R., Hottenrott T., Senel M. et al. The chemokine CXCL13 is elevated in the cerebrospinal fluid of patients with neurosyphilis. Fluids Barriers CNS 2015; 12: 12.

29. Marra C.M. Alternatives to the Cerebrospinal Fluid Venereal Disease Research Laboratory Test for Neurosyphilis Diagnosis. Sex Transm Dis 2021; 48(8S): 54-57.

30. Yang L., Fu Y., Li S. et al. Analysis of Treponema pallidum DNA and CXCL13 in Cerebrospinal Fluid in HIV-Negative Syphilis Patients. Infect Drug Resist 2022; 15: 7791-7798.

31. Yu X.Y., Yan N., Li Z.H. et al. Expressions of CXCL8, CXCL10 and Th1 /Th2 cytokines in the serum and cerebrospinal fluid of patients with neurosyphilis. Zhonghua Nan Ke Xue 2020; 26(4): 335-340.

32. Zhang Y., Gao Z., Wang D. et al. Accumulation of natural killer cells in ischemic brain tissues and the chemotactic effect of IP-10. J Neuroinflammation 2014; 11: 79.

33. Rossi S., Motta C., Studer V. et al. Interleukin-8 is associated with acute and persistent dysfunction after optic neuritis. Mult Scler 2014; 20(14) : 1841-1850.

34. Yuan L., Liu A., Qiao L. et al. The relationship of CSF and plasma cytokine levels in HIV infected patients with neurocognitive impairment. Biomed Res Int 2015; 2015: 506872.

35. Li X.X., Zhang J., Wang Z.Y. et al. Increased CCL24 and CXCL7 levels in the cerebrospinal fluid of patients with neurosyphilis. J Clin Lab Anal 2020; 34(9): e23366.

36. Shinagawa K., Trifilieff A., Anderson G.P. Involvement of CCR3-reactive chemokines in eosinophil survival. Int Arch Allergy Immunol 2003; 130(2): 150-157.

37. Capucetti A., Albano F., Bonecchi R. Multiple Roles for Chemokines in Neutrophil Biology. Front Immunol 2020; 11: 1259.

38. Dolgushin I.I. Neutrophil granulocytes: new faces of old acquaintances. Byulleten' sibirskoy meditsiny 2019; 18(1): 30-37. [Долгушин И.И. Нейтрофильные гранулоциты: новые лица старых знакомых. Бюллетень сибирской медицины 2019; 18(1): 30-37].

39. Ho E.L., Maxwell C.L., Dunaway S.B. et al. Neurosyphilis Increases Human Immunodeficiency Virus (HIV)-associated Central Nervous System Inflammation but Does Not Explain Cognitive Impairment in HIV-infected Individuals With Syphilis. Clin Infect Dis 2017; 65(6): 943-948.

40. Tsai H.C., Ye S.Y., Lee S.S. et al. Expression of CXCL2 in the serum and cerebrospinal fluid of patients with HIV and syphilis or neurosyphilis. Inflammation 2014; 37(3): 950-955.

41. Singh S., Anshita D., Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. Int Immunopharmacol 2021; 101(Pt B): 107598.

Сведения об авторах:

Пономарева Марина Владиславовна – к.б.н., старший научный сотрудник научно-экспериментального лабораторного отдела, Государственное бюджетное учреждение Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии». Автор, ответственный за переписку. 620076, Россия, г. Екатеринбург, ул. Щербакова, 8, ГБУ СО «УрНИИДВиИ», телефон +7(904) 541-42-48, факс 7-343-218-33-71, e-mail: marpo08@mail.ru

Левчик Надежда Константиновна – к.м.н., доцент, заведующий научным клиническим отделом сифилидологии и ИППП Государственного бюджетного учреждения Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии»

Зильберберг Наталья Владимировна – д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Государственного бюджетного учреждения Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии»

УДК 616.514.4

Для ссылки: Жукова О.В. Клинические особенности мастоцитомы кожи у детей из Кыргызстана / Жукова О.В.[1, 2], Касихина Е.И.[1, 2], Окенаева А.К.[2], Кочетков М.А.[1], Бузина К.И.[2], Острецова М.Н.[2] // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2023. – №2. – С. 36-45.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МАСТОЦИТОМЫ КОЖИ У ДЕТЕЙ ИЗ КЫРГЫЗСТАНА

Жукова О.В.[1, 2], Касихина Е.И.[1, 2], Окенаева А.К.[2], Кочетков М.А.[1], Бузина К.И.[2], Острецова М.Н.[2]

[1] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии»), 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, 17

[2] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (РУДН), 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

CLINICAL FEATURES OF CUNTANEOUS MASTOCYTOMA IN CHILDREN FROM KYRGYZSTAN

Zhukova Olga V.[1,2], Kasikhina Elena I.[1,2], Okenaeva Aizhan K.[2], Kochetkov Mikhail A.[1], Buzina Kristina I.[2], Ostretsova Maria N.[2]

[1]Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

[2]Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow, Russia

РЕЗЮМЕ

Мастоцитома кожи – одна из клинических форм кожного мастоцитоза. Анализ научных публикаций, посвященных клинико-лабораторным особенностям мастоцитом, показал, что частота их выявления выше у детей и взрослых европеоидной расы. В статье представлено описание клинических случаев мастоцитомы кожи у детей раннего детского возраста из Кыргызстана. Отягощенный акушерский анамнез был у обоих детей. Обращало на себя внимание то, что мастоцитомы были очень крупными, имели тенденцию к рецидивирующему образованию множественных пузырей. В клинических анализах выявлены снижение уровня гемоглобина и эритроцитарных индексов (MCH и

МСНС), тромбоцитоз. Уровень общего IgE превышал возрастную норму. При дерматоскопии очагов выявлено преобладание желтого окрашивания и пигментного паттерна. Результаты патоморфологического исследования подтвердили клинический диагноз. Дальнейшие наблюдения за пациентами из Центральной Азии позволят систематизировать данные для определения факторов риска и выявить особенности клинического течения мастоцитом у данной группы пациентов.

Ключевые слова: кожный мастоцитоз, мастоцитома кожи, дети, Центральная Азия, лабораторная диагностика, патоморфология

SUMMARY

Cutaneous mastocytoma is one of the clinical forms of cutaneous mastocytosis. According to scientific publications on the clinical and laboratory features of mastocytoma, the frequency of its detection is higher in the Caucasians. This article presents clinical cases of cutaneous mastocytoma in children of early childhood from Kyrgyzstan. Both children had a burdened obstetric anamnesis. It was noteworthy that the mastocytomas were large and tended to recurrent formation of multiple blisters. Laboratory tests revealed a decrease in the level of hemoglobin, MSI and MCHC, thrombocytosis. The total IgE level exceeded the age norm. Dermoscopy of the foci revealed the predominance of yellow coloration and a pigment pattern. The results of pathological examination confirmed the clinical diagnosis. Further observations of patients from Central Asia will allow us to systematize the data to determine risk factors and identify the features of the clinical course of mastocytomas in this group of patients.

Keywords: cutaneous mastocytosis, cutaneous mastocytoma, children, Central Asia, laboratory diagnostics, pathomorphology

ВВЕДЕНИЕ

Мастоцитоз представляет собой группу редких миелоидных новообразований, характеризующихся накоплением клональных тучных клеток (ТК) в коже и/или в различных внутренних органах. При кожном мастоцитозе пролиферация тучных клеток ограничена кожей, критерии оценки системности отрицательные [1]. Кожный мастоцитоз (КМ) объединяет несколько клинических форм: пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз (ранее – пигментная крапивница), диффузный кожный мастоцитоз и мастоцитому [1-3]. Мастоцитома представляет собой локализованное скопление тучных клеток, которое клинически может проявляться пятном, папулой или бляшкой, цвет которых может варьировать от желтовато-розового до красно-коричневого [4-6]. Некоторые авторы в зависимости от размера элемента выделяют нодулярный тип (nodular type) и бляшечный тип (plaque type) мастоцитом [3]. Размеры мастоцитомы у детей варьируют от 0,7 см до 4-5 см [3]. У взрослых размер очага может достигать 8 см, превращаясь в бляшку [5]. У большинства пациентов мастоцитома представляет собой единичное образование, поэтому до 2016 г. дерматологами использовался термин «солитарная мастоцитома». В консенсусном отчете Европейской сети компетенций по мастоцитозу, Американской академии аллергологии, астмы и иммунологии и Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии было рекомендовано использовать термин «мастоцитома

кожи» для описания КМ у лиц с одним, двумя или тремя изолированными кожными высыпаниями. Если у пациента выявлено 4 или более поражений, то процесс определяется как пятнисто-папулезный КМ [6].

Эпидемиологические данные о распространенности мастоцитомы в популяции скудны и противоречивы. Об исключительной редкости мастоцитомы сообщал Degos R., который, длительно занимаясь мастоцитозом, наблюдал всего 2 случая мастоцитомы [7]. В единственном систематическом обзоре, посвященном КМ у детей, мастоцитома была определена как спорадически регистрируемая форма КМ [8]. Часть авторов считает, что мастоцитома кожи составляет от 10 до 15% всех случаев КМ у детей [2, 4, 9], другие – 17-51% [10].

Дебют заболевания приходится на младенческий возраст, чаще – на первые 3 месяца жизни [4, 11]. Возможно развитие мастоцитомы кожи во взрослом возрасте. В мировой литературе описано около 20 таких случаев [5, 10, 12]. У мальчиков и девочек высыпания регистрируются одинаково часто [8, 13]. По результатам ретроспективного анализа, проведенного в ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии», у мальчиков мастоцитома встречалась чаще, чем у девочек – 1,4:1, соответственно [14]. Авторы немногочисленных работ, посвященных данной проблеме, утверждают, что мастоцитомы чаще регистрировались у пациентов европеоидной расы [4, 8, 15]. В доступной научной литературе мы не встретили публикаций, касающихся особенностей течения мастоцитомы кожи среди детей Центрально-Азиатского региона.

Клиническое наблюдение 1

Под нашим наблюдением в ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии», филиал «Юго-Западный с клиникой аллергических болезней кожи» находилась пациентка А., 01.01.2022 г.р. Первое обращение в филиал было в возрасте 1 года с жалобами на периодическое появление зудящего пузыря на коже тыльной поверхности правой кисти. Мать ребенка впервые заметила пузырь на 2-3 день жизни девочки. На месте разрешения пузыря сформировалась крупная бляшка. На фоне трения и другой травматизации бляшка становилась ярче, набухала с развитием 1-2 пузырей с серозно-геморрагическим содержимым. В Кыргызстане в течение года девочку безуспешно лечили согласно диагнозу «ирритантный дерматит» различными наружными средствами и внутривенным введением десенсибилизирующих.

Из анамнеза известно, что ребенок родился от неродственного брака в семье кыргызов. Девочка от третьей беременности, протекавшей на фоне железодефицитной анемии (уровень гемоглобина у матери 70 г/л), приема антибиотиков на ранних сроках беременности, гестоза в I-II триместрах, бронхита в III триместре беременности. Роды третьи, самостоятельные на сроке 41 недели. Грудное вскармливание до 3 месяцев. Вакцинация согласно графику. Поствакцинальных реакций не было. Перенесенные заболевания: острое респираторное заболевание.

Локальный статус:

Фототип кожи III по Фицпатрику. Патологический процесс носит хронический пролиферативный локализованный характер. На коже тыльной поверхности правой

кисти определяется единичный нодулярный очаг размером 1,5*2,5 см, возвышающийся над уровнем кожи. Поверхность бляшки имеет вид «апельсиновой кожуры» (рисунок 1а). Феномен Дарье-Унны резко положительный, с образованием стойкого волдыря или пузыря (рисунок 1б). Слизистые оболочки, волосы, ногтевые пластины на кистях и стопах не поражены. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Дермографизм красный стойкий, уртикарный.

1а

1б

Рис. 1. Клиническая картина мастоцитомы на кисти: а – поверхность бляшки в виде «апельсиновой кожуры»; б – положительный феномен Дарье-Унны

При дерматоскопии очага в местах формирования пузырей выявлены выраженный сосудистый паттерн и участки белесоватого цвета, что может свидетельствовать о формирующемся фиброзе на фоне массивной инфильтрации дермы тучными клетками (рисунок 2.) По периферии очага визуализируется формирование желто-коричневого окрашивания (пигментного паттерна), что может свидетельствовать в пользу перехода мастоцитомы в зрелую стадию с тенденцией к уменьшению экссудативности.

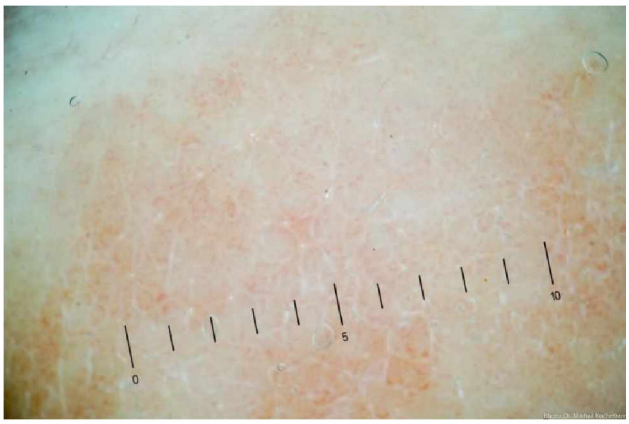

Рис. 2 Дерматоскопическая картина мастоцитомы (пояснения в тексте).

Клинический анализ крови от 02.03.2023: гемоглобин 109 г/л (N 110-140), МСН 24,73 пг (N 25,0-31,0), МСНС 31,3 г/дл (N 32-37), тромбоциты 432,6х10^9/л (N 220-422), нейтрофилы 33,7% (N 28,0-48,0), лимфоциты 57,72% (N 37,0-60,0), моноциты 6,437% (N 3,0-10,0), СОЭ 5 мм/ч (N 2-10), остальные показатели в пределах нормы.

Биохимические показатели в пределах возрастной нормы.

Уровень общего IgE от 02.03.2023: 66,3 МЕ/мл (норма 0-60)

Триптаза (ImmunoCAP) от 26.02.2023: 6,3 мкг/л (возрастная норма – до 5,2 мкг/л).

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости от 03.03.2023 патологии не выявлено.

Клиническое наблюдение 2

Под нашим наблюдением в ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии», филиал «Юго-Западный с клиникой аллергических болезней кожи» находился пациент Г., 01.10.2021 г.р.

Первое обращение в филиал было в возрасте 1 года с жалобами на единичное образование на коже туловища. Элемент появился на коже ребенка в трехмесячном возрасте. Зуд, со слов матери, беспокоит ребенка после травматизации бляшки. На фоне трения образование резко набухает, образуются пузыри.

В Кыргызстане лечение проводили с подозрением на импетиго – наружными противомикробными средствами (фукорцин, банеоцин). На фоне данного лечения отмечалось обострение процесса, особенно выраженным оно было при нанесении мази левомеколь.

Из анамнеза известно, что ребенок родился от неродственного брака в семье кыргызов. Мальчик от второй беременности, протекавшей на фоне фетоплацентарной недостаточности, гипоксии во II триместре, железодефицитной анемиии (мать принимала препараты железа). С рождения ребенок находился на искусственном вскармливании. Перенесенные заболевания: острое респираторное заболевание, ветряная оспа.

Локальный статус:

Фототип кожи II по Фицпатрику. Патологический процесс носит хронический пролиферативный локализованный характер. На коже боковой поверхности туловища слева определяется единичный нодулярный очаг размером 3,5х4 см с четкими границами, возвышающийся над уровнем кожи. На поверхности бляшки усиление кожного рисунка по типу «апельсиновой» корки. Периферического валика нет. В центре очага на месте формирующегося пузыря розовая окраска кожи, постепенно переходящая в краевую гиперпигментацию бледно-коричневого цвета (рисунок 3). Пальпаторно ощущается незначительная плотность и инфильтрация.

Феномен Дарье-Унны резко положительный, с образованием отека, гиперемии и пузыря. Слизистые оболочки, волосы, ногтевые пластины на кистях и стопах не поражены. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Дермографизм красный стойкий, уртикарный.

Рис. 3. Клиническая картина мастоцитомы на туловище

Клинический анализ крови от 24.09.2022: гемоглобин 118 г/л (N 110-140), МСН 25,6 пг (N 25,0-31,0), МСНС 30,5 г/дл (N 32-37), тромбоциты 460х10^9/л (N 220-422), лейкоциты 4,54х10^9/л (N 5,98-13,51), нейтрофилы 34,5% (N 28,0-48,0), лимфоциты 39,0% (N 37,0-60,0), моноциты 22,7% (N 3,0-10,0), базофилы 0,9% (N 0,0-0,6), СОЭ 4 мм/ч (N 2-10), остальные показатели в пределах нормы.

Биохимические показатели в пределах возрастной нормы.

Эозинофильный катионный белок от 24.09.2022: 28 мкг/л (N 0-24)

Уровень общего IgE от 24.09.2022: 47 МЕ/мл (N 0-15)

Триптаза (ImmunoCAP) от 24.09.2022: 5,2 мкг/л (возрастная норма – до 5,2 мкг/л).

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости от 30.09.2022 патологии не выявлено.

Результат патоморфологического исследования от 02.03.2023г. Фрагмент кожи с участком подкожной жировой клетчатки, выстланный эпидермисом обычной толщины с гиперпигментацией кератиноцитов базального слоя без признаков выпадения пигмента. Диффузная инфильтрация слоев дермы тучными клетками с небольшой примесью лимфоцитов, фибробластов, гистиоцитов (рисунок 4).

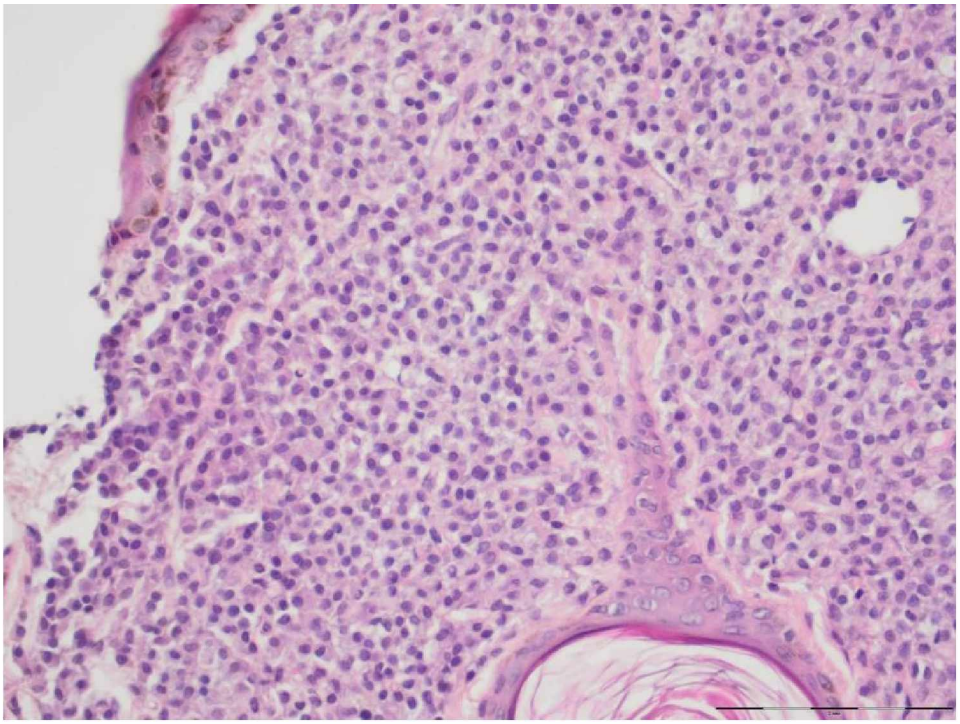

Рисунок 4. Мастоцитома кожи. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение х 400.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мастоцитома кожи – одна из клинических форм кожного мастоцитоза, который считается редким заболеванием [2, 6, 10]. Диагностика мастоцитомы основана на выявлении основных клинических критериев, таких как типичная морфология поражения, наличие положительного феномена Дарье-Унны и отсутствие системного поражения. Органомегалия и лимфаденопатия в большинстве случаев у детей не выявляются. В последние годы часть исследователей в качестве методов диагностики кожной мастоцитомы предлагают использовать дерматоскопию [4, 14]. В наших клинических наблюдениях мы также проанализировали дерматоскопическую картину и определили, что у детей с крупными мастоцитомами и склонностью к формированию булл на первый план выходят сосудистый паттерн в центре очага и периферическое желто-коричневое окрашивание. Выраженность сосудистого паттерна свидетельствует о большей склонности детей к выраженной реакции на внешние раздражители с формированием пузыря. В отличие от данных Leung A.K.C. et al. [4], у наблюдаемых нами детей при дерматоскопии не было выявлено пигментной сети. Вероятно, для формирования пигментной сети требуется более длительное время.

У детей грудного и раннего детского возраста постановка диагноза мастоцитомы кожи может вызвать затруднения. Приведенные нами клинические случаи подтверждают этот факт. Дифференциальный диагноз мастоцитомы кожи проводят с ювенильной ксантогранулемой, ксантомой, простым буллезным эпидермолизом, аллергическим контактным дерматитом, кольцевидной гранулемой, гистиоцитозом, лейкемией кожи, хронической крапивницей, простым герпесом, буллезным импетиго, гидроцистомой и линейным IgA-зависимым буллезным дерматозом [4]. В спорных ситуациях может быть

рекомендовано патоморфологическое исследование биоптата [4, 10]. К гистологическими критериям мастоцитомы кожи относятся повышенная меланизация базального слоя эпидермиса с плотными скоплениями тучных клеток, инфильтрирующими папиллярную и ретикулярную дерму.

При обследовании детей нами были выявлены снижение уровня гемоглобина и эритроцитарных индексов (MCH и MCHC), тромбоцитоз. Уровень общего IgE у детей превышал возрастную норму. Возможно, данные изменения могли быть связаны с особенностями акушерско-гинекологического анамнеза, а также медиаторной активностью тучных клеток. В доступной нам научной литературе мы не нашли исследований, посвященных анализу лабораторных показателей у детей с крупными по размеру мастоцитом кожи. Есть указания, что пациенты с мастоцитомами могут быть подвержены риску развития аллергических заболеваний и анафилаксии, хотя этот риск намного ниже, чем при других типах мастоцитоза [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мастоцитома кожи дебютирует, как правило, в грудном возрасте. Трудности с формированием правильного диагноза связаны с большим спектром схожих по клиническим проявлениям кожных заболеваний. В отечественной и мировой научной литературе практически отсутствуют публикации, посвященные современным клинико-лабораторным особенностям заболевания у детей из Центральной Азии. Дальнейшие наблюдения за пациентами из этого региона позволят систематизировать данные для определения факторов риска и выявить особенности клинического течения мастоцитом у данной группы пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Valent P., Akin C., Hartmann K. et al. Advances in the Classification and Treatment of Mastocytosis: Current Status and Outlook toward the Future. Cancer Res 2017; 77(6): 1261-1270.

2. Giona F. Pediatric Mastocytosis: An Update. Mediterr J Hematol Infect Dis 2021; 13(1): e2021069.

3. Patrizi A., Tabanelli M., Neri I. et al. Topical corticosteroids versus "wait and see" in the management of solitary mastocytoma in pediatric patients: a long-term follow-up. Dermatol Ther 2015; 28(2): 57-61.

4. Leung A.K.C., Lam J.M., Leong K.F. Childhood Solitary Cutaneous Mastocytoma: Clinical Manifestations, Diagnosis, Evaluation, and Management. Curr Pediatr Rev 2019; 15(1): 42-46.

5. Cohen P.R. Solitary mastocytoma presenting in an adult: report and literature review of adult-onset solitary cutaneous mastocytoma with recommendations for evaluation and treatment. Dermatol Pract Concept 2016; 6(3): 31-38.

6. Hartmann K., Escribano L., Grattan C. et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. J Allergy Clin Immunol 2016; 137(1): 35-45.

7. Degos R. Urticaire pigmentaire. Mastocytoses. In: Dermatologie. Paris; 1981. p. 19-127.

8. Meni C., Bruneau J., Gerogin-Lavialle S. et al. Pediatric mastocytosis: A systematic review of 1747 cases. Dr J Dermatolog 2015; 172: 642-651.

9. Briley L.D., Phillips C.M. Cutaneous mastocytosis: A review focusing on the pediatric population. Clin Pediatr 2008; 47(8): 757-761.

10. Lange M., Nedoszytko B., Górska A. et al. Mastocytosis in children and adults: clinical disease heterogeneity. Arch Med Sci 2012; 8(3): 533-541.

11. Tüysüz G., Özdemir N., Apak H. et al. Childhood mastocytosis: Results of a single center. Turk Pediatri Ars 2015; 50(2): 108-113.

12. Middelkamp Hup M., Heide R., Tank B. et al. Comparison of mastocytosis with onset in children and adults. J Eur Acad Dermatol Venereol 2002; 16(2): 115-120.

13. Wiechers T., Rabenhorst A., Schick T. et al. Large maculopapular cutaneous lesions are associated with favorable outcome in childhood-onset mastocytosis. J Allergy Clin Immunol 2015; 136(6): 1581-1590.

14. Kasikhina E.I., Ostretsova M.N., Tereshchenko G.P. Solitary mastocytoma in children: a retrospective analysis of the clinical course and timing of regression. Meditsinskiy sovet 2021; 8: 72-76. [Касихина Е.И., Острецова М.Н., Терещенко Г.П. Ретроспективный анализ клинического течения и сроков регресса солитарной мастоцитомы. Медицинский совет 2021; 8: 72-76].

15. Leung A.K., Barankin B. Urticaria pigmentosa. Consult Pediatr 2016; 15: 311-313.

Сведения об авторах:

Жукова Ольга Валентиновна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института РУДН, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; главный врач ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии», 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17, ORCID: 0000-0001-5723-6573, e-mail: klinderma@inbox.ru

Касихина Елена Игоревна – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института РУДН, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач-дерматовенеролог, ведущий научный сотрудник ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии»; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17, ORCID: 0000-0002-0767-8821, e-mail: kasprof@bk.ru. Автор, ответственный за переписку

Кочетков Михаил Анатольевич – к.м.н., ведущий научный сотрудник ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии», 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17, ORCID: 0000-0002-5788-4666, e-mail: 1012246@mail.ru

Окенаева Айжан Калдыбековна – аспирант кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института РУДН, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, ORCID: 0000-0002-8094-0128, e-mail: okenaeva61@mail.ru

Бузина Кристина Игоревна – студент 6 курса медицинского института РУДН, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, ORCID: 0000-0002-8094-0128, e-mail: 1032173201@rudn.ru

Острецова Мария Николаевна – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института РУДН, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, ORCID: 0000-0003-3386-1467, e-mail: ostretsova-mn@rudn.ru

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Касихина Е.И., Окенаева А.К., Кочетков М.А., Острецова М.Н., Бузина К.И., Жукова О.В.

Обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания – Жукова О.В., Острецова М.Н.

Окончательное утверждение на представление рукописи – Жукова О.В.

У исследования не было спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.517; 616.34-008.6; 616.34-008.87; 616.8-008.64

Для ссылки Гурбо О.П. Оценка качества жизни и уровня депрессии у больных вульгарным псориазом до и после коррекции микробиоты кишечника препаратами аутомикрофлоры / Гурбо О.П[1]., Фролова О.И. [1], Матусевич С.Л.[2]. // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2023. – №2. – С. 46-52.

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И УРОВНЯ ДЕПРЕССИИ У БОЛЬНЫХ ВУЛЬГАРНЫМ ПСОРИАЗОМ ДО И ПОСЛЕ КОРРЕКЦИИ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА ПРЕПАРАТАМИ АУТОМИКРОФЛОРЫ

Гурбо О.П., Фролова О.И., Матусевич С.Л.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский Государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

[1]Кафедра респираторной медицины с курсом рентгенологии.

[2]Кафедра дерматовенерологии и косметологии

ASSESSMENT OF QUALITY OF LIFE AND LEVEL OF DEPRESSION IN PATIENTS WITH PSORIASIS VULGARIS BEFORE AND AFTER CORRECTION OF THE INTESTINAL MICROBIOTA BY AUTOMICROFLORA MEDICATIONS

Gurbo O.P., Frolova O.I., Matusevich S.L.

Federal State Budgetary Educational Establishment of Higher Education "Tyumen State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation

[1] Department of Respiratory Medicine with a course of radiology.

[2] Department of Dermatovenerology and Cosmetology

РЕЗЮМЕ

Цель. Провести сравнительный анализ показателей оценки качества жизни и уровня депрессии у пациентов с вульгарным псориазом, получающих стандартную и комбинированную терапию.

Материалы и методы. Было обследовано 120 пациентов с установленным диагнозом вульгарный псориаз в стадии прогрессирования. Проведена оценка психоэмоционального статуса путем анкетирования дерматологического индекса качества жизни и шкалы депрессии Бэка.

Результаты. По результатам проведенного исследования было установлено, что пациенты с вульгарным псориазом имеют достаточно высокие показатели по шкале оценки качества жизни и уровня депрессивного состояния. После проведенного лечения показа-

тели значительно снизились, наибольшую эффективность продемонстрировало комбинированное лечение, включающее в себя стандартную терапию псориаза, восполнение дефицита микроэлементного и витаминного статусов, а также коррекцию дисбиоза кишечника препаратами аутомикрофлоры.

Заключение. Результаты данного исследования говорят о необходимости не только сформировать комплексный подход к лечению вульгарного псориаза, а также учитывать и на раннем этапе выявлять депрессивные состояния пациентов, оказывать психотерапевтическую помощь, а при необходимости и медикаментозную коррекцию психоэмоционального состояния пациентов.

Ключевые слова: вульгарный псориаз, качество жизни, депрессия, псориаз, кишечная микрофлора, микробиота.

SAMMARY

Aim. To conduct a comparative analysis of indicators for assessing the quality of life and the level of depression in patients with psoriasis vulgaris receiving standard and combined therapy.

Materials and methods. 120 patients with psoriasis vulgaris in the progressing stage had been assessed. The psycho-emotional status was estimated by questionnaire of the dermatological index of quality of life and the Beck Depression Scale.

Results. According to the results of the study, it was found that patients with psoriasis vulgaris have fairly high scores on the scale for assessing the quality of life and the level of depression. After the treatment, the indicators significantly decreased, the combined treatment, including standard therapy for psoriasis, replenishment of microelement and vitamin deficiency, as well as correction of intestinal dysbiosis with automicroflora medications, demonstrated the highest efficacy.

Conclusion. The results of this study indicate the need not only to form an integrated approach to the treatment of psoriasis vulgaris, but also to take into account and identify at an early stage the depressive states of patients, provide psychotherapeutic assistance, and, if necessary, medication correction of the psycho-emotional state of patients.

Keywords: psoriasis vulgaris, quality of life, depression, psoriasis, intestinal microflora, microbiota.

Актуальность. Одной из важных задач в лечении хронических заболеваний любого профиля является повышение качества жизни пациентов. Среди хронических дерматозов наиболее распространенной патологией является псориаз, который помимо значительного снижения качества жизни также приводит к инвалидизации [1,2,3]. Наличие видимых патологических изменений кожных покровов влечет за собой нарушение социальной адаптации, снижает самооценку, является причиной проблем разного рода коммуникаций и приводит к депрессивным состояниям, психозам, а также повышает риск появления суицидальных идей [4]. На сегодняшний день существует много подходов в терапии вульгарного псориаза, включающих широкий спектр различных методик и лекарственных препаратов, однако удовлетворенность пациентов после проведенного лечения

остается низкой [5,6,7]. Стандартная терапия хронического дерматоза зачастую не дает желаемого результата, а наиболее эффективная – чаще оказывается дорогостоящей и плохо переносимой, что в том и в другом случае негативно сказывается на психоэмоциональном состоянии пациентов, а в итоге и на течение самого заболевания. До сих пор остаются актуальными вопросы поиска методов лечения вульгарного псориаза, которые отличались бы высокой эффективностью, относительно низкой стоимостью и хорошо переносились пациентами. Благодаря успехам современной генной инженерии, установлена связь влияние кишечной микрофлоры на развитие и течение различных патологий, не только желудочно-кишечного тракта, а также аутоиммунных, дерматологических, психических и других заболеваний [8,9].

Цель. Провести сравнительный анализ показателей оценки качества жизни и уровня депрессии у пациентов с вульгарным псориазом, получающих стандартную и комбинированную терапию.

Материалы и методы исследования. В настоящем исследовании приняли участие 120 пациентов с установленным диагнозом вульгарный псориаз, которых разделили на 3 группы, в зависимости от проводимого лечения. Стандартную терапию по лечению вульгарного псориаза получали пациенты I группы (n=40), дополнительно к стандартной терапии II группе пациентов (n=40) проводили коррекцию микроэлементного статуса и восполнение дефицита витаминов, а III группа (n=40) помимо стандартной терапии и коррекции микроэлементного и витаминного статусов получала препараты аутомикрофлоры кишечника для коррекции дисбиоза кишечника. Длительность течения псориатического процесса у исследуемых пациентов составила 12±3,5 лет. Определение степени тяжести с учетом площади и выраженности псориатического процесса проводилось с помощью индекса PASI до и после проводимого лечения. Для оценки качества жизни анализировали результаты анкетирования с помощью «Индекса качества жизни дерматологических больных» (Dermatology Life Quality Index DLQI), который включает в себя 10 вопросов о степени негативного воздействия псориаза на разные аспекты жизни. Суммарно интерпретация результатов проводилась в диапазоне от 0 до 30 баллов, чем выше индекс, тем более отрицательное воздействие оказывает заболевание на качество жизни. Оценку степени депрессивного состояния пациентов с вульгарным псориазом определяли с помощью шкалы Бэка, которая содержит 21 вопрос, направленный на выявление различных симптомов, позволяющих установить степень тяжести депрессии пациента. Полученные данные были обработаны с помощью программы IBM SPSS Statistics (версия 26). Результаты представлены как M±SD, где M-среднее арифметическое значение, а SD – среднее квадратичное отклонение. Для статистического анализа использовали параметрические (t-критерий Стьюдента) и непараметрические критерии (коэффициент ранговой корреляции Спирмена) при доверительной вероятности 0,95. Статистически достоверными результатами считались показатели, где $p < 0,05$.

Результаты. В исследуемой группе пациентов с вульгарным псориазом в стадии прогрессирования отмечались высокие показатели индекса PASI (49,2±9,6 балла), что говорит о распространенной форме заболевания. С учетом достаточно длительного

стажа течения вульгарного псориаза (12±3,5 лет) на начальном этапе обследования закономерно были выявлены высокие показатели дерматологического опросника оценки качества жизни (DLQI) и уровня депрессии (шкала Бэка). Влияние псориаза на качество жизни оказалось значительным, при этом было установлено, что большая часть пациентов набрали от 11 до 20 баллов (47,5%) и от 21 до 30 баллов (44,2%), что говорит об «очень сильном» и «чрезвычайно сильном» влиянии на качество жизни пациентов с вульгарным псориазом. Данные показатели имели высокий коэффициент корреляции со стажем заболевания (r=0,62; p<0,001), а также со степенью выраженности и распространенностью псоритических элементов на коже, которые отражает индекс PASI (r=0,68; p<0,001). Полученные взаимосвязи показателей психоэмоционального состояния пациентов с вульгарным псориазом, стажа и тяжести заболевания до проведенного лечения представлены в таблице 1.

Кроме того, на первом этапе было проведено анкетирование с помощью опросника Бэка с целью определения уровня депрессии у пациентов основной группы, который также имел значительную степень выраженности и составил 27,2±8,4 баллов. Влияние кожных проявлений псориаза на психоэмоциональное состояние и личность пациентов велико, что влечет за собой высокий уровень депрессии и полученные результаты нашего исследования это подтверждают.

Практически все опрошенные пациенты имели депрессию различной степени выраженности (97,5%), при этом у большинства были выявлены высокие показатели – у 31,7% умеренная и 44,1% тяжелая, лишь 21,7 % пациентов с вульгарным псориазом набрали от 14 до 19 баллов, что соответствует легкой степени депрессии. Уровень депрессии также имеет высокий индекс корреляции как с длительностью (r=0,64; p<0,001), так и с частотой обострений в год (r=0,59; p<0,001) табл. 1.

Таблица 1. – Взаимосвязь показателей психоэмоционального состояния пациентов с вульгарным псориазом со стажем и тяжестью заболевания

Показатели		Статистические параметры	
		r	p
Стаж заболевания	Индекс PASI, баллы	r=0,68	p<0,001
	Частота обострений в год	r=0,59	p<0,001
	Уровень качества жизни по шкале DLQI, баллы	r=0,62	p<0,001
	Уровень депрессии по шкале Бэка, баллы	r=0,64	p<0,001

Примечание: r – коэффициент корреляции Спирмена; p – достоверность коэффициента корреляций.

На следующем этапе было проведено лечение согласно распределению пациентов по группам и отмечена положительная динамика показателей распространенности кожного процесса (индекс PASI) и психоэмоционального состояния (DLQI и шкала Бэка) у лиц всех трех исследуемых групп (табл.2).

Комплексный терапевтический подход, включающий в себя стандартную схему лечения псориаза, коррекцию микроэлементного статуса, а также дополнительно препа-

раты аутомикрофлоры кишечника, обладает бóльшей эффективностью и дает статистически значимые различия показателей психоэмоционального статуса и течения основного заболевания. Так, после лечения индекс PASI у пациентов III группы был значительно ниже (9,6±4,0 баллов), в сравнении с пациентами I и II групп (47,4±11,2 баллов и 35,6±4,4 баллов, соответственно).

Таблица 2. – Показатели распространенности псориатического процесса и психоэмоционального статуса у пациентов I, II, III групп до и после лечения (M±SD)

Показатели	До лечения, n=120	После лечения			Достоверность различий
		I группа (стандарт. терапия), n=40	II группа (стандарт терапия+ МЭ и витамины), n=40	III группа (комбинированная терапия с коррекцией дисбиоза), n=40	
Индекс PASI, баллы	49,2±9,6	47,4±11,2	35,6±4,4	9,6±4,0	$p_{2-3}>0,05$ $p_{2-4}<0,05$* $p_{2-5}<0,05$*
DLQI, баллы	19,3±7,7	15,9±3,8	11,90±3,7	8,4±5,2	$p_{2-3}>0,05$ $p_{2-4}<0,05$* $p_{2-5}<0,05$*
Шкала Бэка, баллы	27,2±8,4	25,9±7,5	19,5±4,8	12,5±3,3	$p_{2-3}>0,05$ $p_{2-4}<0,05$* $p_{2-5}<0,05$*

*Примечание: *-статистически значимое различие между показателями до и после лечения, ($p<0,05$)*

Показатели качества жизни до лечения соответствовали «очень сильному влиянию» (от 11 до 20 баллов) и оставались в этих пределах после лечения как у I, так и у II группы, несмотря на общую тенденцию к снижению данных показателей. Пациенты III группы после комбинированного лечения продемонстрировали более низкие показатели – 8,4±5,2 балла, что трактовалось как «умеренное влияние» на качество жизни (от 6 до 10 баллов). Уровень депрессии при оценке шкалы Бэка имел также тенденцию к снижению от первой к третьей группе (25,9±7,5 баллов и 12,5±3,3 баллов, соответственно). Наблюдалась статистически значимая разница средних значений по результатам анкетирования Бэка у пациентов до и после проведенного лечения – до лечения составило 27,2±8,4 баллов и оценивалось как умеренная степень депрессии, после лечения 19,3±7,7 баллов – как легкая, а у пациентов III группы укладывалась в рамках нормы – 12,5±3,3 балла.

Интерпретация полученных данных позволяет не только оценить качество жизни пациентов с дерматологическим заболеванием, но и служит критерием оценки эффективности лечения псориатического процесса. Известно, что психоэмоциональное состояние пациентов в значительной мере определяет течение самого заболевания, усугубляя вегетоневрологические нарушения, а в период ремиссии способствует обострению псориаза.

Заключение. Таким образом, значительное влияние дерматологического заболевания на психоэмоциональное состояние пациентов основной группы, вероятно, связано не только с длительностью течения и степенью распространенности заболевания, но и с локализацией патологических элементов на открытых участках тела, малой эффективностью ранее проводимого лечения и «неизлечимостью» заболевания в целом. Результаты данного исследования говорят о необходимости не только сформировать комплексный подход к лечению вульгарного псориаза, включающего и коррекцию микроэлементного статуса, и лечение препаратами аутомиклофлоры кишечника, а также учитывать и на раннем этапе выявлять депрессивные состояния пациентов, оказывать психотерапевтическую помощь, а при необходимости и медикаментозную коррекцию с привлечением соответствующих специалистов. Врач дерматовенеролог является первичным звеном оказания психотерпевтической помощи по средствам разъяснения особенностей течения заболевания, эффективных способов лечения, возможных побочных эффектах применяемых препаратов. Кроме того, учитывая психосоциальные нарушения, такие как повышенная тревожность, депрессия, социальная дезадаптация, необходимо с помощью различных эффективных программ способствовать предотвращению суицидальных мыслей [10,11].

Список литературы.

1. Баткаева, Н.В., Баткаев Э.А., Гитинова М.М. Сравнительная оценка дерматологического индекса качества жизни у больных хроническими воспалительными дерматозами. РМЖ. 2018; 8(II): 68–71. [Bakaeva, N.V., Batkaev E.A., Gitinova M.M. Comparative assessment of the dermatological index of quality of life in patients with chronic inflammatory dermatoses. RMJ. 2018; 8(II): 68-71 (in Russian)].

2. Пивень, Н.П., Пивень Е.А. Качество жизни пациентов с хроническими дерматозами. Дерматология в России. 2017; (S1): 79-80. [Piven N.P., Piven E.A. Quality of life of patients with chronic dermatoses. Dermatology in Russia. 2017; (S1): 79-80 (in Russian)].

3. Palijan, T.Z., Kovacevic D., Koic E., et al. The impact of psoriasis on the quality of life and psychological characteristics of persons suffering from psoriasis. Coll Antropol. 2011; 35(Suppl 2):81–85.

4. Любов, Е.Б., Зотов П.Б., Куликов А.Н. Качественные исследования в суицидологии. Часть I: зачем и почему. Суицидология. 2021; 12 (2): 139-157. [Lyubov E.B., Zotov P.B., Kulikov A.N. Qualitative research in suicidology. Part I: Why and why. Suicidology. 2021; 12 (2): 139-157 (in Russian)].

5. Гурбо, О. П., Фролова О. И. Качество жизни больных вульгарным псориазом. Академический журнал Западной Сибири. 2022; 4(97):21-26. DOI 10.32878/sibir.22-18-04 (97)-21-26. [Gurbo O. P., Frolova O. I. Quality of life of patients with vulgar psoriasis. Academic Journal of Western Siberia. 2022; 4(97):21-26. DOI 10.32878/sibir.22-18-04(97)-21-26 (in Russian)].

6. Кубанов, А.А., Петровский, Ф.И. Влияние эффективной терапии (активированный пиритион цинка (скин-кап)) на качество жизни больных псориазом. Профилактическая медицина. 2008;(2): 1-6. [Kubanov A.A., Petrovsky, F.I. The effect of effective therapy (activated zinc pyrithione (skin cap)) on the quality of life of patients with psoriasis. Preventive medicine. 2008;(2): 1-6 (in Russian)].

7. Лычковская, М. А., Хамади Н. М., Белазарович А. А. Анализ качества жизни пациентов с псориазом. Современные достижения молодых учёных в медицине. 2021:163-166.

[Lychkovskaya M. A., Hamadi N. M., Belozorovich A. A. Analysis of the quality of life of patients with psoriasis. Modern achievements of young scientists in medicine. 2021:163-166 (in Russian)].

8. Незнанов, Н. Г., Леонова Л. В., Рукавишников Г. В. и др. Микробиота кишечника как объект для изучения при психических расстройствах. Успехи физиологических наук. 2021;52(1): 64-76. [Neznanov N. G., Leonova L. V., Rukavishnikov G. V. et al. Gut microbiota as an object for study in mental disorders. Successes of physiological sciences. 2021;52(1): 64-76 (in Russian)].

9. Scher J.U.; Ubeda, C.; Artacho, A.; Attur, M.; Isaac, S.; Reddy, S.M. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. Arthritis. Rheumatol. 2015; 67:128–139.

10. Мишина, О.С., Сухарев А.В., Назимова Э.Р. Повышение качества жизни медико-социальной поддержки людей с псориазом и псориатическим артритом. Дерматовенерология. Косметология. 2019; 5(4):389-398. [Mishina O.S., Sukharev A.V., Nazimova E.R. Improving the quality of life of medical and social support for people with psoriasis and psoriatic arthritis. Dermatovenerology. Cosmetology. 2019; 5(4):389-398 (in Russian)].

11. Picardi A., Lega I., Tarolla E. Suicide risk in skin disorders. Clinics in Dermatology Volume 31, Issue 1, January–February 2013:47-56.

Сведения об авторах:

Гурбо Ольга Петровна, врач дерматовенеролог, аспирант кафедры респираторной медицины с курсом рентгенологии. Тюмень, ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, ribka.olga@bk.ru 625023 г. Тюмень, ул. Одесская 54, + 7 (905) 857-40-04.

Фролова Ольга Игоревна, д. м. н., профессор кафедры респираторной медицины с курсом рентгенологии. ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, frolovaoi@tyumsmu.ru, 625023 г. Тюмень, ул. Одесская 54, +7 (912) 923-37-55.

Матусевич Сергей Львович, д.м.н., заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии, доцент. Тюмень, ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, slvovich72@yandex.ru, 625003 г. Тюмень, ул. Республики 1, + 7 (902) 818-02-61.

УДК: 618.14-089.844-097

Для ссылки: Сафронов О.В. Иммуноморфологическая оценка эффективности программы ускоренного выздоровления больных при малоинвазивном хирургическом лечении внутриматочной патологии / Сафронов О.В. // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2023. – №2. – С. 53-66.

ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММЫ УСКОРЕННОГО ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПРИ МАЛОИНВАЗИВНОМ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ВНУТРИМАТОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ

Сафронов О.В.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск, Россия

Кафедра акушерства и гинекологии

IMMUNOMORPHOLOGICAL EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE PROGRAM FOR THE ACCELERATED GROWTH OF MORBIDITY WITH MINIMALLY INVASIVE SURGICAL RECEPTION OF INTRAUTERINE ADMISSION

Safronov O.V.

South Ural State Medical University of the Russian Ministry of Health

Department of obstetrics and gynecology

РЕЗЮМЕ

Введение. Наблюдаемое в настоящее время увеличение распространённости внутриматочной патологии определяет необходимость разработки новых подходов в лечении этой группы заболеваний.

Материал и методы. Разработана программа ускоренного выздоровления больных при малоинвазивном хирургическом лечении внутриматочной патологии. Для иммуноморфологической оценки эффективности предложенных лечебно-реабилитационных технологий проведено исследование по типу «случай-контроль» со смешанной когортой (проспективной и ретроспективной). 1 группу составили 110 женщин с ВМП, пролеченных с использованием всех этапов предложенной программы (26 женщин с эндометриальными полипами, 26 – с субмукозной миомой матки, 34 – с внутриматочной перегородкой, 24 – с внутриматочными синехиями). Во 2 группу (ретроспективная группа «ис-

торического контроля») вошли 85 пациенток (21 пациентка с эндометриальными полипами, 26 – с субмукозной миомой матки, 24 – с внутриматочной перегородкой, 14 – с внутриматочными синехиями), у которых лечение внутриматочной патологии выполнялось с использованием компонентов предложенной программы, но не прошедших реабилитационные мероприятия.

Результаты. Иммуноморфологическая оценка показала, что применение разработанной комплексной программы ускоренного выздоровления больных привело к статистически значимому уменьшению числа пациенток с проявлениями хронического эндометрита, фиброза стромы эндометрия и эндометриальной дисфункцией.

Заключение. Предложенная программа ускоренного выздоровления больных при лечении внутриматочной патологии минимизирует последствия хирургической травмы и способствует восстановлению репродуктивной функции.

Ключевые слова: рецептивность эндометрия, хронический эндометрит, fast track хирургия

SUMMARY

Introduction. The currently observed increase in the prevalence of intrauterine pathology determines the need to develop new approaches in the treatment of this group of diseases.

Material and methods. A program has been developed for the accelerated recovery of patients with minimally invasive surgical treatment of intrauterine pathology. For the immunomorphological evaluation of the effectiveness of the proposed treatment and rehabilitation technologies, a case-control study was conducted with a mixed cohort (prospective and retrospective). Group 1 consisted of 110 women with UMP treated using all stages of the proposed program (26 women with endometrial polyps, 26 with submucosal uterine myoma, 34 with intrauterine septum, 24 with intrauterine synechia). Group 2 (a retrospective group of "historical control") included 85 patients (21 patients with endometrial polyps, 26 with submucosal uterine myoma, 24 with intrauterine septum, 14 with intrauterine synechia), in whom the treatment of intrauterine pathology was performed using the components the proposed program,but did not undergo rehabilitation measures.

Results. Immunomorphological assessment showed that the use of the developed comprehensive program for the accelerated recovery of patients led to a statistically significant decrease in the number of patients with manifestations of chronic endometritis, endometrial stromal fibrosis and endometrial dysfunction.

Conclusion. The proposed program for the accelerated recovery of patients in the treatment of intrauterine pathology minimizes the consequences of surgical trauma and contributes to the restoration of reproductive function.

Keywords: endometrial receptivity, chronic endometritis, fast track surgery

ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе увеличилась распространенность внутриматочной патологии (ВМП), подлежащей малоинвазивному хирургическому лечению – эндометриальных полипов (ЭП), субмукозной миомы матки (ММ), внутриматочной перегородки (ВП), внутриматочных синехий (ВС) [1]. Сегодня для женщин с ВМП характерен преимущественно

ранний репродуктивный возраст манифестации заболевания, при этом подавляющее большинство пациенток с ВМП еще не реализовали свою репродуктивную функцию, в связи с чем нуждаются не только в проведении малоинвазивного хирургического лечения, но и в ускоренной послеоперационной реабилитации [2]. Такой подход позволяет потенцировать все оставляющие лечебного процесса, минимизировать последствия хирургической травмы, восстановить нарушенную репродуктивную функцию.

Целью исследования явилась иммуноморфологическая оценка эффективности лечебно-реабилитационных технологий ускоренного выздоровления больных при малоинвазивном хирургическом лечении ВМП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на кафедре акушерства и гинекологии, патологической анатомии и судебной медицины им. проф. В.Л. Коваленко ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Разработана программы ускоренного выздоровления больных (УВБ) при малоинвазивном хирургическом лечении ВМП как комплекс современных организационных, диагностических и лечебно-реабилитационных технологий с учетом персонализированного подхода и концепций УВБ.

Программа включает следующие основные компоненты.

1. Диагностика ВМП проводится с использованием ультразвукового и гистероскопического исследования. После сопоставления данных принимается решение о методе лечения ВМП.

2. Объем предоперационного обследования определяется актуальными клиническими рекомендациями МЗ России. При наличии соматической патологии проводятся консультации профильных специалистов для решения вопроса и возможности проведения хирургического лечения в амбулаторных условиях.

3. Малоинвазивное хирургическое лечение ВМП проводиться в условиях амбулаторного акушерско-гинекологического учреждения. При этом анестезиологическое пособие осуществляется с использованием короткодействующих средств для внутривенной анестезии и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

4. Методом выбора при хирургическом лечении ВМП является применение гистероскопа малого диаметра и энергии диодного лазера в импульсном режиме в разработанных модификациях, что обеспечивает высокую эффективность лечения ВМП, снижает интенсивность болевого синдрома, обеспечивает раннюю активизацию пациенток за счет меньшего повреждающего воздействия на эндо- и миометрий.

Время пребывания пациентки в лечебном учреждении 2-2,5 часа.

5. Удаленные патологические образования подлежат гистологическому и иммуногистохимическому исследованию, от результатов которых во многом зависят последующие лечебно-реабилитационные мероприятия.

6. После удаления субмукозной ММ, атрофических и функциональных ЭП, метропластики и адгезиолизиса в фолликулярной фазе первого и второго после операции мен-

струального цикла при наличии хронического эндометрита (ХЭ), фиброза стромы эндометрия проводиться орошение полости матки раствором диоксидина, кавитированного ультразвуком низкой частоты. Курс лечения – 5 процедур ежедневно 1 раз в день.

7. После метропластики, адгезиолизиса и полипэктомии (исключение – гиперпластический ЭП) во время третьего менструального цикла при наличии ХЭ и фиброза стромы эндометрия проводятся процедуры пелоидотерапии и гинекологического массажа, через день по 10 процедур на курс.

8. После удаления гиперпластических ЭП при наличии ХЭ проводится терапия антибактериальными препаратами широкого спектра действия (1 курс), гормональная терапия прогестагенами в течении 6 менструальных циклов в циклическом режиме.

9. После адгезиолизиса и метропластики циклическая гормональная терапия назначается уже в день операции с использованием трансдермальных эстрогенов (эстрожель) и микронизированного прогестерона во 2 фазу менструального цикла в течение 6 месяцев.

10. У пациенток, планирующих беременность, на 20-22 день пятого после операции менструального цикла проводиться морфофункциональная оценка состояния эндометрия, полученного путем пайпель-биопсии, его рецептивность. Определяется соответствие эндометрия фазе и стадии менструального цикла, количество зрелых пиноподий, уровень ER и PR в железах и строме, наличие ХЭ, выраженность фиброза стромы эндометрия.

Для иммуноморфологической оценки эффективности лечебно-реабилитационных технологий программы УВБ проведено исследование по типу «случай-контроль» со смешанной когортой (проспективной и ретроспективной). 1 группу составили 110 женщин с ВМП, пролеченных согласно разработанной программе, при этом в ЭП1 группу вошли 26 женщин с ЭП, в ММ1 группу – 26 женщин с субмукозной ММ, в ВП1 группу – 34 пациентки с ВП, в ВС1 группу – 24 женщины с ВС. 2 группу (ретроспективную группу «исторического контроля») составили 85 женщин, которым проводили амбулаторное лечение ВМП с использованием гистероскопа малого диаметра и энергии диодного лазера в импульсном режиме согласно разработанным модификациям, при этом в ЭП2 группу вошла 21 пациентка с ЭП, в ММ2 группу – 26 женщин с субмукозной ММ, в ВП2 группу – 24 женщины с ВП, в ВС2 группу – 14 пациенток с ВС. Во 2 группе лечебно-реабилитационные мероприятия не проводили.

Критерии включения: пациентки с ЭП, субмукозной ММ, ВП и ВС, планирующие беременность. Критерии невключения: отсутствие письменного информированного согласия на участие в исследовании, недостаточная информативность медицинской документации (данные медицинских карт пациенток, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях – №025/у, протоколов прижизненных патологоанатомических исследований биопсийного (операционного) материала – №014-1/у.

Материалом для морфологического исследования явились ЭП, субмукозные ММ, фрагменты ВП и ВС, удаленные во время гистероскопических операций, а также эндометрий, окружающий патологические структуры, подлежащие удалению. Для морфоло-

гической оценки эффективности технологий ускоренного выздоровления больных эндометрий получали на 20-22 день пятого после операции менструального цикла путем пайпель-биопсии у пациенток, планирующих беременность.

Гистологические картины трактовали в соответствии с общепринятыми критериями [3, 4]. Гистологические препараты готовили, используя стандартные методики. Исследуемый материал выдерживали в 10% растворе нейтрального формалина в течение 24 часов, после этого обезвоживали, обезжиривали и парафинизировали с помощью гистологического автомата по общепринятой методике [5], готовили срезы толщиной 5 мкм. Депарафинизированные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону. Гистологическое исследование образцов проводили с использованием световой микроскопии при увеличении от х70 до х1000.

Плазматические клетки идентифицировали также с использованием мышиных моноклональных антител (МКАТ) к CD-138 / syndecan – 1 (clon B-A38, Cell Marque Sigma - Aldrickcompany, USA).

Степень выраженности ХЭ оценивали в соответствии с критериями, предложенными Э.А. Казачковой и соавт. (2015) [6] и Г.Х. Толибовой и соавт. (2015) [7] (для оценки уровня CD-138). Регистрировали единичные плазмоциты, диффузно рассеянные одиночные плазматические клетки или очаговые скопления плазматических клеток.

Степень активности ХЭ определяли путем полуколичественной морфологической оценки уровня нейтрофильных гранулоцитов [8]. В случае обнаружения единичных нейтрофильных гранулоцитов в полиморфноклеточном инфильтрате и при их отсутствии ХЭ считали неактивным.

Для оценки состояния рецептивности слизистой оболочки матки анализировали соответствие стадии и фазы эндометрия дню менструального цикла, процент покровных эпителиоцитов, имеющих зрелые пиноподии, уровень экспрессии эстрогеновых (ER) и прогестероновых (PR) рецепторов.

Для анализа экспрессии ER использовали готовые (ready-to-use) антитела к Estrogen rec. (clone SP1, DAKO, Denmark), для PR – антитела к Progesteron rec. (clone Y85, Cell Marque, USA).

Для объективизации оценки экспрессии применяли компьютерный морфометрический анализатор изображений «ВидеоТест – Морфология 5.2» (Россия). Использовали базовый параметр программы – «относительная площадь экспресии» – средняя площадь иммунопозитивных структур, которую рассчитывали, как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками к общей площади клеток в каждом из 10 полей зрения и выражали в процентах.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием лицензионного пакета прикладных программ Microsoft Excel версия 16.49 и IBM SPSS Statistics 19. В том случае, когда распределение признака подчинялось закону нормального распределения, данные представляли в виде средней величины (M) и стандартного отклонения (m). В случае отклонения распределения признака от законов нормального распределения, рассчитывали медиану (Me), верхний и нижний квартили Q1 и Q3. Для сравнения этих показателей использовали критерий Краскела-Уоллиса и критерий Манна-

Уитни. Для показателей, характеризующих качественные признаки указывали абсолютное и относительное значение в процентах. Анализ проводили с учетом критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Критический уровень значимости был принят как 0,05. Если рассчитанный критерий значимости был меньше 0,0001, в таблицах указывали $p<0,001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациентки 1 и 2 группы сопоставимы по возрасту, соматическому, гинекологическому и репродуктивному анамнезу, показаниям к проведению гистероскопической полипэктомии, параметрам характеризующим ЭП и операцию. Атрофический ЭП имели 3 (11,54%) и 7 (33,33%), функциональный ЭП – 11 (42,31%) и 7 (33,33%), гиперпластический – 12 (46,15%) и (33,33%) пациенток ЭП1 и ЭП2 группы.

Показатели, характеризующие морфофункциональное состояние эндометрия, полученного во время проведения полипэктомии, представлены в таблице 1.

Как следует из данных таблицы 1, морфофункциональное состояние эндометрия пациенток ЭП1 и ЭП2 группы в момент проведения операции не различалось. Обращает на себя внимание наличие ХЭ более чем у половины пациенток в группах, а фиброза стромы эндометрия – более чем у 70%.

Таблица 1 – Морфофункциональное состояние эндометрия, полученного при проведении полипэктомии (7-8 день менструального цикла)

Показатель		ЭП1 группа, n=26	ЭП2 группа, n=21	p
Соответствие гистологической структуры эндометрия стадии и фазе менструального цикла	абс. %	24 92,31	20 95,24	0,683
Отсутствие морфологических признаков ХЭ	абс. %	12 46,15	9 42,85	0,821
ХЭ вне обострения воспалительного процесса низкой степени выраженности	абс. %	10 38,46	4 19,05	0,148
ХЭ низкой степени активности и выраженности воспаления	абс. %	4 15,39	8 38,10	0,076
Умеренный фиброз стромы эндометрия	абс. %	19 73,08	15 71,43	0,900

Данные о морфофункциональном состоянии эндометрия на 20-22 день пятого после операции менструального цикла представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Морфофункциональное состояние эндометрия, на 20-22 день пятого после полипэктомии менструального цикла

Показатель		ЭП1 группа, n=26	ЭП1 группа, n=21	p
Соответствие гистологической структуры эндометрия стадии и фазе менструального цикла	абс. %	22 84,62	8 38,09	0,032
Отсутствие морфологических признаков ХЭ	абс. %	20 76,92	10 47,62	0,038
ХЭ вне обострения воспалительного процесса низкой степени активности	абс. %	6 23,08	8 38,09	0,263
ХЭ низкой степени активности и выраженности воспаления	абс. %	0 0,00	3 14,29	0,046
Умеренный фиброз стромы эндометрия	абс. %	8 30,77	16 76,19	0,002
Покровные эпителиоциты имеющие зрелые пиноподии, %	M±m	69,61±1,69	33,09±2,12	<0,001
Площадь иммунопозитивных структур в отношении PR	Me (Q_1; Q_3)	83,5 (80,4; 87,3)	43,9 (8,9; 77,2)	0,02
Площадь иммунопозитивных структур в отношении ER	Me (Q_1; Q_3)	3,6 (1,5; 8,5)	26,3 (3,8; 52,2)	0,02

Как следует из данных таблицы 2, у пациенток, пролеченных с использованием лечебно-реабилитационных технологий УВБ, статистически значимо чаще отсутствует ХЭ, эндометрий соответствует стадии и фазе менструального цикла, реже регистрируется фиброз стромы эндометрия, статистически значимо выше процент покровных эпителиоцитов, имеющих зрелые пиноподии, и уровень экспрессии PR, то есть лучше рецептивность эндометрия.

Эти данные согласуются с клиническими результатами. Так, частота наступления беременности у пациенток ЭП1 группы в течение 1 года после лечения была статистически значимо выше, чем в ЭП2 группе: 15 (62,5%) против 7 (33,3%) (p=0,05). При этом количество беременностей, завершившихся родами, в исследуемых группах статистически значимо не различалось: 12 (80,0%) и 5 (71,4%) (p=0,655). Все роды в обоих группах – на доношенном сроке беременности, 11 (91,7%) и 4 (80,0%) новорожденных соответственно группам имели оценку по шкале Апгар более 7 баллов (p=0,495).

Возраст, соматический, гинекологический и репродуктивный анамнез, показания к проведению операции и параметры, характеризующие ММ и операцию у пациенток ММ1 и ММ2 группы не имели статистически значимых различий.

Данные о морфофункциональном состоянии эндометрия, полученного при проведении миомэктомии представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Морфофункциональное состояние эндометрия, полученного при проведении миомэктомии (7-8 день менструального цикла)

Показатели		ММ1 группа, n=26	ММ2 группа, n=26	p
Соответствие гистологической структуры эндометрия стадии и фазе менструального цикла	абс. %	21 80,77	22 84,62	0,714
Отсутствие морфологических признаков ХЭ	абс. %	3 11,54	2 7,69	0,638
ХЭ вне обострения воспалительного процесса низкой степени выраженности	абс. %	9 34,61	13 50,0	0,261
ХЭ низкой степени активности и выраженности воспаления	абс. %	14 53,85	11 42,31	0,405
Умеренный фиброз стромы эндометрия	абс. %	19 73,08	19 73,08	1,000

Как видно из таблицы 3, морфофункциональное состояние эндометрия при проведении миомэктомии в группах не различалось, включая высокую частоту ХЭ низкой степени активности и выраженности у 88,5% и 92,3% пациенток ММ1 и ММ2 групп соответственно, а умеренно выраженного фиброза стромы эндометрия – у 73,08% женщин в обоих группах.

Данные о морфофункциональном состоянии эндометрия на 20-22 день пятого после миомэктомии менструального цикла представлены в таблице 4. Как видно из данных, представленных в таблице, проведение предложенной программы реабилитационных мероприятий в ММ1 группе привело к статистически значимому увеличению количества пациенток, не имевших в биоптатах эндометрия морфологических признаков ХЭ – с 3 (11,54%) до 19 (73,08%) ($p < 0,001$). Число женщин, не имевших ХЭ в ММ2 группе так же статистически значимо увеличилось с 2 (7,69%) до 12 (46,15%) ($p=0,004$), но через 5 месяцев после операции их было статистически значимо меньше, чем в ММ1 группе – 19 (73,08%) и 12 (46,15%) соответственно группам ($p=0,048$).

Таблица 4 – Морфофункциональное состояние эндометрия на 20-22 день пятого после миомэктомии менструального цикла

Показатели		ММ1 группа, n=26	ММ2 группа, n=26	p
1		2	3	4
Соответствие гистологической структуры эндометрия стадии и фазе менструального цикла	абс. %	19 73,08	12 46,15	0,048
Отсутствие морфологических признаков ХЭ	абс. %	19 73,08	12 46,15	0,048

Продолжение таблицы 4

1		2	3	4
ХЭ вне обострения воспалительного процесса низкой степени активности	абс. %	3 11,54	11 42,31	0,012
ХЭ низкой степени активности и выраженности воспаления	абс. %	4 15,38	3 11,54	0,684
Умеренный фиброз стромы эндометрия	абс. %	8 30,77	18 69,23	0,005
Покровные эпителиоциты имеющие зрелые пиноподии, %	M±m	67,31±2,37	30,5±0,89	<0,001
Площадь иммунопозитивных структур в отношении PR	Me (Q_1; Q_3)	82,9 (79,8; 86,2%)	42,9 (8,6; 76,8)	0,031
Площадь иммунопозитивных структур в отношении ER	Me (Q_1; Q_3)	4,5 (2,3; 9,2)	25,4 (2,8; 64,2)	0,03

Что касается показателей рецептивности эндометрия, они оказались статистически значимо лучше в ММ1 группе.

В течении 1 года после окончания реабилитационных мероприятий беременность наступила у 17 (73,91%) из 23 пациенток ММ 1 группы, которые к этому моменту ее планировали; в ММ2 группе – у 11 (50%) из 22 (p=0, 098). При этом завершили беременность родами статистически значимо большее число женщин ММ1 группы – 15 (88,24%) против 6 (54,55%) в ММ2 группе (p=0,044).

В ММ1 группе все роды были своевременными, в ММ2 группе наблюдались 1 (9,09%) спонтанные преждевременные роды (p=0,206). У 2 (11,76%) пациенток ММ1 группы и 4 (36,36%) – ММ2 группы произошли самопроизвольные выкидыши в 1 триместре беременности (p=0,304).

Пациентки ВП1 и ВП2 группы были сопоставимы по возрасту, данным соматического, гинекологического и репродуктивного анамнеза.

Сведения о морфофункциональном состоянии эндометрия, полученного при проведении метропластики, представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Морфофункциональное состояние эндометрия, полученного при проведении метропластики (7-8 день менструального цикла)

Показатели		ВП1 группа, n=34	ВП2 группа, n=24	p
1		2	3	4
Соответствие гистологической структуры эндометрия стадии и фазе менструального цикла	абс. %	32 94,12	23 95,83	0,771
Отсутствие морфологических признаков ХЭ	абс. %	1 2,94	3 12,5	0,157

Продолжение таблицы 5.

1		2	3	4
ХЭ вне обострения воспалительного процесса низкой степени выраженности	абс. %	12 35,29	11 45,83	0,419
ХЭ низкой степени активности и выраженности воспаления	абс. %	21 61,76	10 41,67	0,131
Умеренный фиброз стромы эндометрия	абс. %	27 79,41	18 75,0	0,691

Как видно из данных, представленных в таблице, структурные характеристики эндометрия у пациенток исследуемых групп статистически значимо не различались. Лишь в единичных наблюдениях отсутствовал ХЭ, у большинства пациенток в обеих группах имел место умеренный фиброз стромы эндометрия.

Морфофункциональное состояние эндометрия на 20-22 день пятого после метропластики менструального цикла отражено в таблице 6.

Таблица 6 – Морфофункциональное состояние эндометрия на 20-22 день пятого после метропластики менструального цикла

Показатели		ВП1 группа, n=26	ВП2 группа, n=26	p
Соответствие гистологической структуры эндометрия стадии и фазе менструального цикла	абс. %	26 76,47	10 41,67	0,007
Отсутствие морфологических признаков ХЭ	абс. %	26 76,47	12 50,00	0,037
ХЭ вне обострения воспалительного процесса низкой степени активности	абс. %	5 14,71	9 37,5	0,046
ХЭ низкой степени активности и выраженности воспаления	абс. %	3 8,82	3 12,50	0,651
Умеренный фиброз стромы эндометрия	абс. %	9 26,47	13 54,7	0,032
Покровные эпителиоциты имеющие зрелые пиноподии, %	M±m	69,38±2,74	30,75±0,96	<0,001
Площадь иммунопозитивных структур в отношении PR	Me (Q_1; Q_3)	89,5 (86,5; 93,2)	47,1 (9,5; 77,8)	0,01
Площадь иммунопозитивных структур в отношении ER	Me (Q_1; Q_3)	4,5 (2,3; 9,2)	26,1 (2,9; 65,1	0,03

Проведение реабилитационных мероприятий в ВП1 группе привело через 5 месяцев после метропластики к статистически значимому уменьшению, в сравнении с данными полученными во время операции, числа женщин с ХЭ вне обострения воспалительного процесса низкой степени активности – с 12 (35,29%) до 5 (14,71%) (p=0,050) и ХЭ низкой

степени активности и выраженности воспаления – с 21 (61,76%) до 3 (8,82%) (p<0,001), увеличению количества пациенток не имеющих проявлений ХЭ – с 1 (2,94%) до 26 (76,47%) (p<0,001).

В ВП2 группе количество женщин, не имеющих проявлений ХЭ, за 5 месяцев также статистически значимо увеличилось с 3 (12,5%) до 12 (50,00%) (p=0,005), но было меньше чем в ВП1 группе – 12 (50,00%) против 26 (76,47%) (p=0,037). Число пациенток ВП2 группы с ХЭ вне обострения воспалительного процесса через пять месяцев после операции не изменилось – 11 (45,83%) и 9 (37,5%) (p=0,558), и было статистически значимо больше, чем в ВП1 группе – 9 (37,5%) против 5 (14,71%) (p=0,046). Обращает на себя внимание статистически значимое уменьшение фиброза стромы эндометрия у пациенток ВП1 группы по сравнению с ВП2 группой, а также лучшие показатели, характеризующие рецептивность эндометрия.

В течение года после завершения лечения беременность планировали 29 пациенток ВП1 группы и 18 – ВП2 группы. Частота наступления беременности у этих женщин статистически значимо не различалась, составив 21/29 (72,41%) и 13/18 (72,22%) (p=0,989), однако родами беременность завершилась у статистически значимо большего количества женщин ВП1 группы: 17/21 (80,95%) против 6/13 (46,15%) (p=0,035). У остальных имело место самопроизвольное прерывание беременности.

Проведена иммуноморфологическая оценка эффективности реабилитационных мероприятий после адгезиолизиса в ВС1 и ВС2 группах.

Данные, характеризующие морфофункциональное состояние эндометрия во время гистероскопического адгезиолизиса представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Морфофункциональное состояние эндометрия, полученного при проведении гистероскопического адгезиолизиса (7-8 день менструального цикла)

Показатели		ВС1 группа, n=24	ВС1 группа, n=14	p
Соответствие гистологической структуры эндометрия стадии и фазе менструального цикла	абс. %	17 70,83	10 71,43	0,969
Отсутствие морфологических признаков ХЭ	абс. %	1 4,17	1 7,14	0,692
ХЭ вне обострения воспалительного процесса низкой степени выраженности	абс. %	8 33,33	6 42,86	0,557
ХЭ низкой степени активности и выраженности воспаления	абс. %	15 62,50	7 50,00	0,451
Умеренный фиброз стромы эндометрия	абс. %	24 100,0	12 85,71	0,057

Как следует их данных, представленных в таблице, морфофункциональное состояние эндометрия пациенток ВС1 и ВС2 группы статистически значимо не различалось. Обращает на себя внимание наличие ХЭ и его исходов в фиброз стромы эндометрия у подавляющего большинства женщин в группах.

Данные о морфофункциональном состоянии эндометрия на 20-22 день пятого после адгезиолизиса менструального цикла представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Морфофункциональное состояние эндометрия на 20-22 день пятого после адгезиолизиса менструального цикла

Показатели		ВС4 группа, n=24	ВС5 группа, n=14	p
Соответствие гистологической структуры эндометрия стадии и фазе менструального цикла	абс. %	17 70,83	4 28,57	0,011
Отсутствие морфологических признаков ХЭ	абс. %	1 4,17%	1 7,14	0,692
ХЭ вне обострения воспалительного процесса низкой степени активности	абс. %	19 79,17	5 35,71	0,007
ХЭ низкой степени активности и выраженности воспаления	абс. %	4 16,67	8 57,14	0,010
Умеренный фиброз стромы эндометрия	абс. %	17 70,83	14 100,0	0,025
Покровные эпителиоциты имеющие зрелые пиноподии, %	M±m	65,96±2,50	32,5±2,61	<0,001
Площадь иммунопозитивных структур в отношении PR	Me (Q_1; Q_3)	84,6 (80,3; 90,1)	38,2 (5,6; 70,6)	0,01
Площадь иммунопозитивных структур в отношении ER	Me (Q_1; Q_3)	4,6 (2,1; 9,0)	20,2 (2,1; 54,2)	0,03

Как следует из таблицы 8, в ВС1 группе через 5 месяцев после хирургического лечения статистически значимо лучше рецептивность эндометрия, реже встречается активный ХЭ, менее выражен фиброз стромы слизистой оболочки матки.

В течение года после лечения запланированная беременность наступила у 11 из 16 женщин ВС1 группы (68,75%). В ВС2 группе беременность планировали все 14 женщин, однако она наступила лишь у 4 (28,57%) (p=0,028). Завершили беременность родами 9 (81,82%) женщин ВС1 группы и 3 (75,00%) – ВС2 группы (p=0,021), у остальных имели место самопроизвольные выкидыши.

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследованиях, проведенных ранее [9] показана целесообразность использования лазерной энергии в импульсном режиме при амбулаторном малоинвазивном хирургическом лечении ВМП. В то же время частота ХЭ, фиброза стромы эндометрия, эндометриальная дисфункция после выполнения этих операций остается высокой. Так, через 5 месяцев после гистероскопической полипэктомии ХЭ имеет место у 52,38%, фиброз

стромы эндометрия – у 76,19%, эндометриальная дисфункция – у 61,91%; после миомэктоми: ХЭ – у 53,85%, фиброз стромы эндометрия – у 69,23%, эндометиальная дисфункция – у 53,85%; после метропластики: ХЭ – у 50,0%, фиброз стромы эндометрия – у 54,7%, эндометриальная дисфункция – у 58,33%; после адгезиолизиса: ХЭ – у 92,86% фиброз стромы эндометрия – у 100,0%, эндометриальная дисфункция – у 71,43% пациенток. В то же время эти нарушения препятствуют восстановлению репродуктивной функции, нарушенной вследствие ВМП [10, 11, 12]. Вышеизложенное обуславливает необходимость применения лечебно-реабилитационных технологий в программе УВБ при лечении ВМП с учетом персонализированного подхода.

Иммуноморфологическая оценка эндометрия после применения разработанной комплексной программы УВБ при лечении ВМП показала эффективность. Так, через 5 месяцев после полипэктомии ХЭ выявлен у 23,08%, фиброз стромы эндометрия – у 30,77%, эндометриальная дисфункция – у 15,38% женщин; после миомэктомии: ХЭ – у 26,92%, фиброз стромы эндометрия – у 30,77%, эндометриальная дисфункция – у 26,92% пациенток; после метропластики: ХЭ – у 23,53%, фиброз стромы эндометрия – у 26,47%, эндометриальная дисфункция – у 23,53% женщин; после адгезиолизиса: ХЭ выявлен у 95,83%, однако у 79,17 он был неактивный; фиброз стромы эндометрия – у 70,83%, эндометриальная дисфункция – у 29,17%. Эти показатели статистически значимо отличаются от показателей в когорте пациенток, которым не проводились лечебно-реабилитационные мероприятия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, иммуноморфологическая оценка эффективности лечебно-реабилитационных технологий программы УВБ при малоинвазивном хирургическом лечении ВМП продемонстрировала хорошую эффективность в отношении лечения ХЭ, устранения фиброза стромы эндометрия, восстановления его рецептивности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Сафронов О.В., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л. и др. Частота и структура внутриматочной патологии, подлежащей малоинвазивному хирургическому лечению, в свете учения о патоморфозе. Уральский медицинский журнал 2020; 3 (186): 65-70. [Safronov O.V., Kazachkova E.A., Kazachkov E.L. et al. Prevalence rate and structure of minimally invasive surgical intrauterine pathology in the light of pathomorphosis theory. Ural'skii meditsinskii zhurnal 2020; 3 (186): 65-70.].

2. Сафронов О.В., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л. и др. Лечение внутриматочной патологии с использованием технологий fast track хирургии. Женское здоровье и репродукция 2023; 1(56): 13-20. [Safronov O.V., Kazachkova E.A., Kazachkov E.L. et al. Treatment of the intrauterine pathology using the approach of fast track surgery. Zhenskoe zdorov'e i reproduktsiya 2023; 1(56): 13-20.].

3. Кондриков Н.И., Баринова И.В. Патология матки. Иллюстрированное руководство. М.: Практическая медицина; 2019 [Kondrikov N.I., Barinov I.V. Pathology of the uterus. Illustrated guide. Moscow: Practical Medicine; 2019.].

4. Murdock T.A., Veras E.F.T., Kurman R.J., Mazur M.T. Diagnosis of endometrial biopsies and curretings. 3rd ed. Berlin: Springer International Publishing; 2019.

5. Меркулов Г.А. Курс патологоанатомической техники. Ленинград; 1961 [Merkulov G.A. Course of pathoanatomical technique. Leningrad; 1961.].

6. Казачкова Э.А., Казачков Е.Л., Хелашвили И.Г., Воропаева Е.Е. Хронический эндометрит и рецептивность эндометрия. Челябинск : ЮУГМУ Минздрава России; 2015 [Kazachkova E.A., Kazachkov E.L., Khelashvili I.G., Voropaeva E.E. Chronic endometritis and endometrial receptivity. Chelyabinsk : YUGMU of the Ministry of Health of Russia; 2015.].

7. Толибова Г.Х. Патогенетические детерминанты эндометриальной дисфункции у пациенток с миомой матки. Журнал акушерства и женских болезней 2018; 67(1): 65-72 [Tolibova G.Kh. Pathogenetic determinants of endometrial dysfunction in patients with myoma. Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei 2018; 67(1): 65-72.].

8. Алимова О.А., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л. Полуколичественная морфологическая оценка активности воспалительного процесса при хроническом эндометрите. В: Актуальные проблемы патологоанатомической службы муниципальных учреждений здравоохранения: материалы Всероссийской науч.-практ. патологоанатомической конф. Челябинск, 2008. с. 198-201. [Alimova O.A., Voropaeva E.E., Kazachkova E.A., Kazachkov E.L. Semi-quantitative morphological assessment of the activity of the inflammatory process in chronic endometritis. In: Actual problems of the pathoanatomical service of municipal healthcare institutions : materials of the All-Russian Scientific and practical. pathoanatomic conf. Chelyabinsk, 2008. p. 198-201.]

9. Сафронов О.В., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л. и др. Клинико-морфологическая оценка эффективности амбулаторной гистероскопической метропластики при внутриматочной перегородке. Доктор.Ру 2023; 22(1): 21-27 [Safronov O.V., Kazachkova E.A., Kazachkov E.L. et al. Clinical and Morphological Evaluation of the Effectiveness of Ambulatory Hysteroscopic Metroplasty in Case of Intrauterine Septum. Doktor.Ru 2023; 22(1): 21-27.].

10. Nijkang N.P., Anderson L., Markham R., Manconi F. Endometrial polyps: pathogenesis, sequelae and treatment. SAGE Open Med 2019; 7: 2050312119848247.

11. Prior M., Richardson A., Asif S. et al. Outcome of assisted reproduction in women with congenital uterine anomalies: A prospective observational study. Ultrasound Obstet Gynecol 2018; 51(1): 110-117.

12. Dreisler E., Kjer J.J. Asherman's syndrome: current perspectives on diagnosis and management. Int J Womens Health 2019; 11: 191-198.

Сведения об авторах:

Сафронов Олег Владимирович – к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск, Россия, тел. 89226357676, e-mail: docsafronov@rambler.ru, ORCID: 0000-0001-6843-0937, SPIN: 6214-7066

УДК 616.53-002.256

Для ссылки: Карамова А.А. К вопросу эффективности и целесообразности применения холодной атмосферной плазмы у больных акне / Карамова А.А., Уджуху В.Ю., Кукало С.В.// Южно-Уральский медицинский журнал. – 2023. – №2. – С. 67-75.

К ВОПРОСУ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ХОЛОДНОЙ АТМОСФЕРНОЙ ПЛАЗМЫ У БОЛЬНЫХ АКНЕ

Карамова А.А., Уджуху В.Ю., Кукало С.В.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1

Кафедра дерматовенерологии педиатрического факультета

ON THE EFFECTIVENESS AND FEASIBILITY OF COLD ATMOSPHERIC PLASMA APPLICATION IN ACNE PATIENTS

Karamova A.A., Udzhukhu V.Yu., Kukalo S.V.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Department of Dermatovenerology of the Pediatric Faculty

РЕЗЮМЕ

Акне является одним из наиболее распространённых дерматозов, встречающихся в практике дерматовенерологов. Учитывая недостаточную терапевтическую эффективность применяемых в настоящее время методик лечения акне, разработка новых более эффективных и безопасных методов терапии, является одной из насущных задач современной дерматологии.

Цель исследования – патогенетически обосновать и изучить клиническую эффективность холодной атмосферной плазмы (ХАП) в комплексной терапии больных акне с лёгким и средним по тяжести течением дерматоза.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 79 больных. Первой группе (27 пациентов) назначалась монотерапия ХАП. Во второй группе (26 подростков) – больные получали топическую терапию адапаленом и бензоил пероксидом в виде геля. Третью группу составили 26 больных, получавших комплексную терапию (ХАП и комбинированный гель). У больных 1 группы в исходном фоне и после окончания лечения исследовали уровень pH, салоотделения, степень гидратации, видовой и количественный состав микрофлоры в отделяемом из элементов акне и кожи.

Результаты. Отмечен положительный эффект у большинства пациентов. Наиболее быстрый и значительный клинический эффект наблюдался у больных, получавших комплексное лечение. У больных, которым назначалась монотерапия ХАП, после проведённой терапии констатировано значительное снижение контаминации микроорганизмами на месте бывших элементов акне, нормализация показателей pH, степени гидратации, снижение уровня салообразования.

Заключение. Положительное воздействие ХАП на течение акне происходит в результате элиминации патогенной микрофлоры из отделяемого элементов акне, восстановление pH кожи, нормализация показателей гидратации и синтеза кожного сала. Применение ХАП у больных акне с лёгкой и средней степенью тяжести течения дерматоза как в качестве монотерапии, так и в составе комплексного лечения, включавшего применение топического комбинированного геля, показало значительную терапевтическую эффективность и отсутствие нежелательных явлений.

Ключевые слова: акне, гидратация, холодная атмосферная плазма, микрофлора кожи, себум, pH кожи

SUMMARY

Acne is one of the most common dermatoses encountered in the practice of dermatovenerologists. Given the insufficient therapeutic efficacy of the currently used acne treatment methods, the development of new, more effective and safer therapy methods is one of the urgent tasks of modern dermatology.

The Purpose. To pathogenetically substantiate and study the clinical effectiveness of cold atmospheric plasma (CAP) in the complex treatment of acne patients with mild and moderate severity of dermatosis.

Material and methods. The study involved 79 patients. The first group (27 patients) received CAP monotherapy. In the second group (26 adolescents) – patients received topical therapy with adapalene and benzoyl peroxide in the form of a gel. The third group consisted of 26 patients who received complex therapy (CAP and combined gel). In group 1 patients at baseline and after treatment the pH level, the degree of fat deposition, the degree of hydration, the species and quantitative composition of microflora in the discharge from acne elements and skin were studied.

Results. A positive effect was observed in the majority of patients. The most rapid and significant clinical effect was observed in patients who received comprehensive treatment. In patients who received CAP monotherapy, a significant decrease in the contamination with microorganisms in the place of the former acne elements, normalization of pH indices, the degree of hydration, a decrease in the level of fat formation were stated after the therapy.

Conclusion. Positive effect of CAB on the course of acne occurs as a result of the elimination of pathogenic microflora from the detached elements of acne, restoration of skin pH, normalization of hydration indices and sebum synthesis. Application of CAB in acne patients with mild and moderate severity of dermatosis both as monotherapy and as part of the complex treatment including topical combined gel showed significant therapeutic efficacy and absence of adverse effects.

Keywords: acne, hydration, cold atmospheric plasma, skin microflora, sebum, skin pH

ВВЕДЕНИЕ

Акне является одним из наиболее часто встречающихся хронически протекающих дерматозов, течение которых сопровождается воспалением сально-волосяного фолликула и перифолликулярных тканей, возникновением открытых и закрытых комедонов, папул, пустул, а в ряде случаев и узлоподобных эффлоресценций [1, 2]. Различные клинические разновидности акне в определенные периоды жизни наблюдаются у 75-90% населения земного шара; возникают в основном у подростков обоих полов, пик заболеваемости приходится на возраст от 15 до 16 лет. Статистические данные последних лет свидетельствуют об учащении случаев тяжёлых разновидностей акне, характеризующихся склонностью к образованию длительно существующих болезненных узловато-кистозных элементов [3].

Согласно современным представлениям акне считается мульфакториальным заболеванием, в развитии которого ключевое значение придается выраженному фолликулярному гиперкератозу, обусловленному нарушением процессов продукции себума и воспалением основных структур сально-волосяного фолликула на фоне патологической колонизации микрофлорой [4, 5]. Считается, что триггерами запускающими каскад патологических процессов приводящих к возникновению акне являются генетическая предрасположенность, качественные и количественные изменения в составе микробиома кожи, гиперандрогения, нарушения гуморальной регуляции иммунного ответа, приводящие к гиперпродукции провоспалительных цитокинов [6, 7]. У многих пациентов даже с легкими по тяжести течения формами заболевания длительное течение акне, локализация высыпаний на открытых участках кожного покрова (наиболее часто – коже лица) оказывают значительное негативное воздействие на качество жизни больных, нередко вызывая социальную дезадаптацию и возникновение депрессивного состояния [8]. Терапия акне в настоящее время имеет патогенетическую направленность, способствуя снижению степени контаминации содержимого элементов акне и кожи бактериями и грибами, нормализации pH кожи и продукции себума, а также снижению чувствительности структурных элементов сальных желез на активирующие сигналы половых гормонов [9].

В наши дни схемы терапии акне в основном зависят от тяжести течения патологического процесса. Так, при тяжелом течении дерматоза необходимо наряду с применением топических средств назначения системной терапии (антибиотиков и/или ароматических ретиноидов) [9, 10, 11]. При легком и во многих случаях при среднем по тяжести течении акне используются различные наружные лекарственные средства, которые должны соответствовать высокому профилю безопасности и обладать достаточной клинической эффективностью.

Не целесообразно одновременное назначение антибиотиков системного воздействия и в виде топических средств, с ограничением длительности и частоты их применения для предотвращения возникновения антибиотикорезистентности P. acnes. Топические ретиноиды являются препаратами первой линии в лечении акне, их применяют как

в сочетании с антибиотиками, так и в качестве монотерапии. Нередко в топической терапии акне применяют гель бензоил пероксид, к которому не формируется резистентность [12, 13, 14].

Таким образом, поиск и разработка новых более эффективных и безопасных методов лечения акне сохраняют свою актуальность.

Цель исследования – изучить клиническую эффективность, безопасность применения и особенности воздействия на морфофункциональные параметры кожи холодной атмосферной плазмы у больных акне.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в Московском научно-практическом центре дерматовенерологии и косметологии филиал «Черёмушкинский». Критериями включения в исследование являлись следующие: установленный диагноз акне с лёгкой и средней степенью тяжести заболевания, наличие подписанного информированного согласия; возраст от 14 до 24 лет, длительность течения дерматоза не менее шести месяцев. Исключение составили пациенты с тяжелыми соматическими и инфекционными заболеваниями, онкологической патологией, а также пациенты, получавшие системную терапию изотретиноином на протяжении последних шести месяцев. В исследовании приняло участие 79 больных в возрастном интервале от 14 до 23 лет (средний возраст: 16,1±1,8 лет), из них 39 (49,4%) – лица мужского пола и 40 (50,6%) – женского пола. Длительность заболевания с момента появления первых клинических признаков акне составляла 3,4±1,0 года. Методом рандомизации было выделено три примерно равнозначные по гендерному составу и количеству пациентов группы. В 1-ой группе (27 пациентов) применялась монотерапия холодной атмосферной плазмой (ХАП). Для воздействия на элементы акне холодной плазмой использовали генератор низкотемпературной атмосферной плазмы «ГЕЛИОС», производства «НПЦ Плазма», Россия. Больным с легкой по тяжести течения формой акне проводилось 15 процедур ежедневно (по 20 секунд на 1см^2 кожи), при средней степени тяжести акне количество сеансов ХАП увеличивалось до 20.

Во 2-ой группе (26 больных) применялась топическая терапия гелем, содержащим адапален 0,1% с бензоил пероксидом 2,5% ежедневно в течение 8 недель.

Пациенты 3-ей группы (26 человек) получали комплексное лечение, включавшее параллельно проведение ежедневных сеансов ХАП (15 – при легкой и 20 – при средней по тяжести течения акне) и топическая ежедневная терапия гелем, содержащим адапален 0,1% с бензоил пероксидом 2,5% на протяжении 21 дня. Контрольную группы составили 25 здоровых подростков в возрасте от 14 до 21 года.

При изучении данных анамнеза и особенностей течения заболевания у наблюдавшихся больных были выявлены такие основные клинические проявления как усиленное салоотделение, закрытые и открытые комедоны, воспалительного генеза папулы и пустулы; преимущественной локализацией воспалительных эффлоресценций являлась кожа лица, реже – спины. Так, лишь у 9 (11,4%) пациентов со средним по тяжести течением акне папулезные и пустулезные высыпания наблюдались в области груди и спины.

Для объективной оценки степени тяжести течения заболевания использовался дерматологический индекс акне (ДИА), который давал возможность рассчитывать количество воспалительных элементов (комедонов, папул и пустул). Согласно полученным результатам при расчёте ДИА у 30 (38%) больных выявлено легкое по тяжести течение акне (4,6±0,15) и у 49 (62%) – акне средней степени тяжести (8,5±0,5). Методом открытого анкетирования у пациентов, включенных в исследование был изучен дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ). У обследованных больных средние показатели ДИКЖ равнялись 6,4±1,4 балла, что свидетельствовало об умеренной степени негативного воздействия акне на качество жизни подростков.

Оценка эффективности использованных в исследовании лечебных мероприятий проводилась согласно общепринятым критериям: выздоровление – полное разрешение патологического процесса, значительное улучшение – разрешение воспалительных элементов более чем на 75%, улучшение – обратное развитие эффлоресценций более чем на 30%, без эффекта – положительных сдвигов в течение заболевания к моменту окончания лечения не выявлялось.

Изучение микробиома отделяемого из элементов акне, было проведено у 27 больных (1 группа), которым была назначена монотерапия ХАП. Изучение микробиома проводилось с помощью микроскопического исследования (окраска по Грамму) и метода секторного посева на агаре Schalder. У пациентов 1-ой группы, получавших монотерапию ХАП, были также изучены в исходном фоне и после окончания лечения такие морфофункциональные параметры кожи в области воспалительных высыпаний как pH кожи, степень увлажненности кожи (pH метр PH 98110 Китай), уровень продукции кожного сала с помощью себометра SM 810 (Германия).

Статистическую обработку полученных данных проводили методом вариационной статистики используя статистическую программу IBM SPSS Statistics 24.0.0.0, Microsoft Excel для Office 365 MSO (16.0.12430.20112), 32-разрядная версия. Достоверность различий средних арифметических значений оценивали с применением критерия Уилкоксона-Манна-Уитни (Wilcoxon-Mann-Whitney test, WMW). При сравнении частотных показателей применяли критерий x^2 или точный критерий Fisher. При оценке количественных показателей зависимых групп применялся регрессивный анализ по Фридману. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенной терапии у подавляющего большинства подростков, участвовавших в исследовании, наблюдался в той или иной степени регресс основной симптоматики акне. Так, улучшение клинических показателей наблюдалось фактически с момента начала применения лечебных методик, что выражалось в значительном уменьшении процессов себуобразования, формирования комедонов, папул и пустул. На дальнейших этапах лечения прослеживалась положительная динамика в течении патологического процесса, что находило свое выражение в регрессе большей части элементов акне, и в конечном итоге к разрешению кожного воспалительного процесса. Анализ результатов проведенной терапии показал, что наиболее выраженный положительный эффект

был достигнут у больных, получавших сочетанное лечение (ХАП параллельно с наружной терапией комбинированным гелем). Анализ клинической эффективности использованных в исследовании лечебных методик у больных 3-х групп представлен в таблице 1.

Таблица 1. Результаты терапии по группам.

Группа	Результаты			
	Выздоровление	Значительное улучшение	Улучшение	Отсутствие эффекта
1	9 (33,3%)	8 (29,6%)	8 (29,6%)	2 (7,4%)
2	10 (38,5%)	9 (34,6%)	5 (19,2%)	2 (7,7%)
3	16 (61,5%)	9 (34,6%)	-	1 (3,9%)

Динамические наблюдения в процессе проводимой терапии показали, что у больных, участвовавших в исследовании, не отмечалось каких-либо серьёзных нежелательных явлений и побочных осложнений, приведших к прекращению лечения. Лишь у 2-х пациентов из 2-ой группы в первые дни лечения комбинированным гелем возникло чувство сухости и стягивания кожи, которые угасло к 9-10 дню лечения.

На фоне проводимого лечения у большинства больных наблюдалось снижение ДИКЖ, наиболее выраженное у пациентов 3-й группы, что свидетельствовало о значительном улучшении качества жизни подростков (рисунок 1).

Рис. 1. Динамика ДИКЖ

До начала лечения Propionibacterium acnes выделена у 21 (77,8%) пациента, Staphylococcus aureus – у 6 (22,2%), Staphylococcus epidermidis выявлялся у 6-и (22,2%) обследованных, зеленящий стрептококк – у 3-х (11,1%), не ферментирующие грамотрицательные палочки у 2-х (7,4%), дрожжеподобные грибы определены у 2-х пациентов (7,4%). Полученные результаты изучения микробиома отделяемого из элементов акне свидетельствуют о разнообразии выявленной микрофлоры, среди которых наиболее часто определялись Propionibacterium acnes.

У больных 1 группы, получавших монотерапию ХАП, после проведённого лечения наблюдалось значительное снижение выявления условно-патогенных возбудителей. Так,

интенсивность выделения Propionibacterium acnes снизилась более чем в 3 раза, Staphylococcus aureus – более чем в 2 раза. Staphylococcus epidermidis и дрожжеподобные грибы после проведённого лечения не выявлялись.

При исследовании показателей кислотно-щелочного баланса кожи у подростков с акне выявлено, что среднее значение pH в исходном фоне составляло 7,5±1,1 у.е. при референсных значениях 4,6±0,9 у.е., что способствовало развитию воспалительных элементов и уменьшилось под воздействием ХАП до 4,9±0,9 у.е. Применение ХАП не оказывало значительного влияния на значение показателя увлажнённости кожи (77,8±8,9 у.е. – в исходном фоне и 76,1±8,4 у.е. – после окончания лечения, при референсных показателях – 81,9±10,6 у.е.). При изучении динамики салообразования выявлено себусупрессивное действие ХАП, приводящее к значительному уменьшению показателей себуметрии на коже лица (таблица 2).

Таблица 2. Динамика показателя салообразования

Зона лица	До лечения (мкг/см^2)	После лечения (мкг/см^2)
кожа лба справа	254,10±1,52	186,38± 4,8
кожа лба слева	239,78±5,63	203,44±2,27
область правой щеки	222,81±2,61	147,32±15,10
область левой щеки	213,56±3,12	148,70±18,23
кожа подбородка	269,1±2,80	150,10±3,52

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ХАП в комплексе с топической терапией гелем, содержащим адапален 0,1% с бензоил пероксидом 2,5% позволило у больных акне с лёгкой и средней степенью тяжести течения заболевания добиться лучших терапевтических результатов и избежать различных нежелательных явлений, положительно отражаясь на качестве жизни больных, по сравнению с рутинными методами лечения.

Проведенные исследования показали, что применение ХАП способствует нормализации микробиома, восстановлению адекватного уровня pH кожи, снижению продукции себума.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Heng A.H.S., Chew F.T. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. Sci Rep 2020; 10: 5754.

2. Well D. Acne vulgaris: A review of causes and treatment options. Nurse Pract 2013; 38(10): 22-31.

3. Mahto A. Acne vulgaris. Medicine 2017; 45(6): 386-389.

4. Dreno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017; 31(Suppl5): 8-12.

5. Кардашова З.З., Василенко И.А., Русанова Е.В., Щелкова В.В. Акне: современные подходы к решению старой проблемы. Вестник дерматологии и венерологии 2020; 96 (5): 31-38 [Kardashova Z.Z., Vasilenko I.A., Rusanova E.V., Schelkova V.V. Acne: modern approaches to solving an old problem. Vestnik dermatologii i venerologii 2020; 96 (5): 31-38].

6. Аравийская Е.Р., Мурашкин Н.Н., Намазова-Баранова Л.С., Иванов Р.А. Современные представления о патогенезе, особенностях клинической картины, диагностике и терапевтической тактике вульгарных акне у детей и подростков. Вопросы современной педиатрии 2020; 19(6): 408-419 [Araviiskaia E.R., Murashkin N.N., Namazova-Baranova L.S., Ivanov R.A. Modern Outlooks on Pathogenesis, Clinical Picture, Diagnosis and Management of Acne Vulgaris in Children and Adolescents. Voprosy sovremennoi pediatrii 2020; 19(6): 408-419].

7. Selway J.L., Kurczab T., Kealey T., Langlands K. Toll-like receptor 2 activation and comedogenesis: Implications for the pathogenesis of acne. BMC Dermatology 2013; 13: 10-11.

8. Волкова Н.В., Глазкова Л.К. Психосоматические аспекты акне. Российский журнал кожных и венерических болезней 2013; (4): 51-54 [Volkova N.V., Glazkova L.K. Psychosomatic aspect of acne. Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei 2013; (4): 51-54].

9. Naik P.P. Trifarotene: A Novel Therapeutic Option for Acne. Dermatol Res Pract 2022; 2022: 1504303.

10. Хардикова С.А., Ширшкова В.И., Дмитрук В.С. и др. Оценка эффективности и переносимости системного изотретиноина и влияния терапии на качество жизни пациентов с акне вульгарными средней и тяжелой степени тяжести. Вестник дерматологии и венерологии 2021; 97(6): 70-80 [Khardikova S.A., Shirshkova V.I., Dmitruk V.S. et al. Efficacy and tolerability of system isotretinoin and effect of this therapy on the quality of life of patients with severe and moderate acne. Vestnik dermatologii i venerologii 2021; 97(6): 70-80].

11. Eichenfield D.Z., Sprague J., Eichenfield L.F. Management of Acne Vulgaris: A Review. JAMA 2021; 326(20): 2055-2067.

12. Bhat Y., Latief I., Hassan I. Update on etiopathogenesis and treatment of Acne. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2017; 83(3): 298-306.

13. Баринова А.Н. Этиология, патогенез, классификация и клиническая картина вульгарных угрей. Современный взгляд на проблему. Российский семейный врач 2018; 22(3): 14-22 [Barinova A.N. Etiology, pathogenesis, classification and clinical picture of acne vulgaris. Modern view of the problem. Rossiiskii semeinyi vrach 2018; 22(3): 14-22].

14. Dursun R., Daye M., Durmaz K. Acne and rosacea: What's new for treatment? Dermatol Ther 2019; 32: e13020.

Сведения об авторах:

Карамова Анна Артуровна – лаборант кафедры дерматовенерологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, https://orcid.org/0000-0003-0331-5668

Уджуху Владислав Юсуфович – д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1. Автор, ответственный за переписку, e-mail: sovet140011@mail.ru, телефон: +7 (903) 195-8397,

https://orcid.org/0000-0002-3351-9138

Кукало Светлана Васильевна – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва. http://orcid.org/0000-0002-2639-6811

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ